

Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 26, número 4, noviembre 2023



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

Editores

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

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina
Francisco Rossi, Colombia

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España

Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México 6/5
Claude Verges, Panamá

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

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10247126>

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Novedades sobre la Covid

La EMA ha revisado su respuesta a la pandemia Salud y Fármacos	1
Sin mensajes de texto. Sin contratos. Sin crítica. Así se acabó con la indagación europea sobre la respuesta a covid Carlo Martuscelli	1

Regulación Internacional

Permisos de comercialización condicionales: es más fácil otorgarlos que revocarlos Rev Prescrire 2023; 32 (251): 223	3
El impacto de los programas de aprobación acelerada de la FDA en EE UU y el resto del mundo Salud y Fármacos	4
Monopolios de productos biológicos (incluyendo vacunas): argumentos a favor de la reforma de la propiedad intelectual y de la regulación farmacéutica Achal Prabhala, Chetali Rao, Gopakumar KM, Ramya Sheshadri, Roshan John	5
Valor terapéutico de las primeras indicaciones de medicamentos frente a las indicaciones suplementarias en EE UU y Europa (2011-20): estudio de cohortes retrospectivo Kerstin N Vokinger, Camille E G Glaus, Aaron S Kesselheim	7
Aprobaciones de biosimilares por trece autoridades reguladoras: Una comparación transnacional Machado FLDS, Cañas M, Doubova SV et al.	7

América Latina

Hacia una Agencia Latinoamericana y del Caribe de Medicamentos (AMLAC) Germán Velásquez	8
Cofepris, Unión Europea y OPS lanzan Escuela Regional de Regulación Sanitaria (ERRS) Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 25 de agosto de 2023	8
Regulaciones sobre el uso de antibióticos en la producción ganadera en América del Sur: un análisis comparativo de la literatura. Da Silva RA, Arenas NE, Luiza VL, Bermudez JAZ, Clarke SE.	9
México y Brasil avanzan hacia la convergencia regulatoria Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. 11 de julio de 2023	9
México y Brasil quieren facilitar el registro de biosimilares Salud y Fármacos	10
Guatemala y El Salvador intercambian conocimiento en materia de regulación de medicamentos Comunicado Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS. 19 de junio de 2023	10
La Dirección Nacional de Medicamentos y el INVIMA de Colombia estrechan lazos de cooperación Dirección Nacional de Medicamentos (El Salvador)	11
Argentina. Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) Emilce G. Vicentin, Resarchgate, marzo 2020	11
Brasil. La difusión de las políticas emitidas a la práctica: el caso de la regulación brasileña de medicamentos. Sizukusa LO, Fontoura Y, Krieger M G M.	12
Brasil. Anvisa aprueba nuevas normas para las etiquetas de los medicamentos. Según la agencia, los cambios logran que la información sea más clara Agencia Brasil, 3 de agosto de 2023	12
Anvisa aprueba una consulta pública sobre biosimilares ANVISA, 28 de septiembre de 2023	13

Colombia. Medicamentos con registro sanitario indefinido y otros cambios clave en el Invima El Espectador, 15 de septiembre de 2023	13
México. Cofepris transforma la política regulatoria: agilidad en registro de medicamentos genéricos y biosimilares Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 28 de septiembre de 2023	14

Europa y el Reino Unido

Europa. Preparar el camino hacia los ensayos clínicos coordinados en situaciones de emergencia de salud pública en la UE EMA, 25 de julio de 2023	15
Para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en la Unión Europea Rosa Castro	16
El tribunal de la UE valida el veto en la EMA a un fármaco oncológico español por decisión de expertos de un país con una fórmula rival Clara Pinar	17
Revisión de los estudios que evalúan la eficacia de las medidas de minimización de riesgos evaluadas por la Agencia Europea de Medicamentos entre 2016 y 2021 Grupstra RJ, Goedecke T, Scheffers J, Strassmann V, Gardarsdottir H.	19
Consentimiento simplificado en los ensayos aleatorios por conglomerados: el nuevo Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE no proporciona orientación suficiente Goldstein C E, van der Graaf R.	19
Reino Unido: El nuevo programa de notificación simplificada para ensayos clínicos de bajo riesgo marca el inicio de la reforma del reglamento de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta Agencia procesará los ensayos clínicos de menor riesgo en menos de 14 días. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de octubre de 2023	20

Canadá y EE UU

Valor terapéutico de los nuevos medicamentos que no se presentaron a Health Canada 2014-2021: Estudio transversal. Lexchin J.	21
Declaración de la Comisión Federal de Comercio sobre la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja por parte de los fabricantes de medicamentos de marca Comisión Federal de Comercio, 14 de septiembre de 2023	22
Cambios en el número de patentes de continuación de medicamentos aprobados por la FDA Tu SS, Kesselheim AS, Wetherbee K, Feldman WB.	26
Divulgación de secretos de empresa Morten, Christopher	27
Por qué la FDA ha tardado tanto en ocuparse de un polémico remedio contra el resfriado Christina Jewett	28
Variaciones en los criterios de valoración en las autorizaciones de medicamentos de la FDA: una revisión de los medicamentos para prevenir o tratar las crisis de migraña Leigh K Sharpless, Aaron Kesselheim, Serena L. Orr, Jonathan Darrow	30
Revisión de la evidencia que respaldó la aprobación de fármacos por parte de la FDA en 2022 Kaplan RM, Koong AJ, Irvin V.	31
Aprobación de medicamentos por la FDA: Permítannos ver toda la evidencia: Los médicos y los consumidores se ven privados de conocer toda la información necesaria para tomar decisiones informadas Robert M. Kaplan	32
Uso de datos existentes para las aprobaciones regulatorias Salud y Fármacos	33

Relación entre los votos del Comité Asesor y la toma de decisiones de la FDA sobre medicamentos de venta con receta, 2010-2021 Daval CJR, Teng TW, Russo M, Kesselheim AS.	34
La FDA aprueba brexpiprazol para los síntomas de agitación asociados con la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer: una decisión preocupante Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	35
Repercusiones regulatorias de la aprobación de medicamentos para la distrofia muscular en base a pruebas limitadas Liam Bendicksen, Diana M. Zuckerman, Jerry Avorn, et al.	37
Gasto de los seguros médicos privados y de los pacientes en los medicamentos aprobados por la vía acelerada Salud y Fármacos	37
La nueva guía de la FDA para la aprobación acelerada de los medicamentos oncológicos Salud y Fármacos	38
Ensayos pivotaes de cáncer de mama que incluyen información sobre los subgrupos de mayor edad. 2012-2021 Eochagain CM, Battisti NML.	39
Dificultades para tomar decisiones regulatorias sobre los medicamentos cuando los ensayos clínicos son contradictorios Salud y Fármacos	40
Los vínculos entre la Fundación Gates y la FDA Maryanne Demasi, 4 de octubre de 2023	41
La FDA emite aviso por no presentar los resultados del ensayo clínico Salud y Fármacos	43
La Guía de la FDA sobre el consentimiento informado en la investigación clínica Salud y Fármacos	44
Consideraciones para ejecutar ensayos clínicos con productos médicos durante catástrofes y emergencias de salud pública FDA, septiembre 2023	47
La FDA publica un borrador de guía sobre la evidencia confirmatoria de los ensayos clínicos FDA, 18 de septiembre de 2023	47
La FDA cambia la estrategia para hacer inspecciones Salud y Fármacos	48
Consideraciones para el uso de datos y evidencia de la práctica clínica para respaldar la toma de decisiones regulatorias para medicamentos y productos biológicos. Guía para la industria FDA, agosto de 2023	48

África

Armonizar la regulación de los medicamentos es esencial para fabricar fármacos de calidad, dicen las autoridades Moise M. Bahati	49
---	----

Novedades sobre la Covid

La EMA ha revisado su respuesta a la pandemia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: pandemia por covid, respuesta de agencias reguladoras a pandemia, relación industria farmacéutica con agencia reguladora

Según Regulatory News [1], la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha publicado una autoevaluación de cómo respondió la a la pandemia de covid-19 entre marzo de 2020 y principios de mayo de 2023, cuando la Organización Mundial de la Salud dio por finalizada la Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional.

Entre los principales logros de la agencia en ese ámbito se incluyen:

- El haber interactuado, gratuitamente, con las empresas antes de que presentaran más de 150 vacunas y tratamientos covid-19;
- Las "evaluaciones ágiles" de prometedoras candidatas a vacunas y tratamientos, que terminaron en la aprobación de ocho vacunas, la adaptación de cuatro vacunas y ocho tratamientos nuevos;
- Las revisiones rápidas a los cambios para ampliar la capacidad de suministro; y
- La supervisión de la seguridad de los productos nuevos a través del sistema EudraVigilance, que recibió 1,7 millones de informes sobre las vacunas covid-19, de profesionales sanitarios y de personas vacunadas en Europa.

Antes de la pandemia, las autoridades nacionales gestionaban los desabastecimientos de medicamentos, pero durante la pandemia la EMA fue asumiendo esa responsabilidad y trabajó con las autoridades reguladoras de los estados miembro y de la Comisión Europea para establecer un comité ejecutivo para solucionar los problemas de desabastecimiento causados por acontecimientos graves y desarrollar una metodología para estimar la demanda de productos para la salud en la Unión Europea. La EMA también puso en marcha un Punto de Contacto Único (i-SPOC) para agilizar la recopilación de información sobre desabastecimientos por parte de las empresas farmacéuticas.

El informe concluye que la gestión de la pandemia fue un éxito, pero que hay que permanecer atentos para detectar a tiempo futuras emergencias e ir adaptando la respuesta a las necesidades de ese momento. Esta opinión contrasta con la expresada por Político [3], que traducimos en este mismo número.

Fuente Original

1. Regulatory News. EMA reviews its response to the COVID-19 pandemic. Regulatory News, 17 de Agosto de 2023. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/8/euro-roundup-ema-reviews-its-response-to-the-covid>
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/emas-response-covid-19-pandemic-putting-peoples-health-first_en.pdf
3. Carlo Martuscelli. No texts. No contracts. No criticism. How Europe's COVID inquiry went dark. Político, 3 de julio de 2023 <https://www.politico.eu/article/how-europes-covid-inquiry-went-dark/>

Sin mensajes de texto. Sin contratos. Sin crítica. Así se acabó con la indagación europea sobre la respuesta a covid

(No texts. No contracts. No criticism. How Europe's COVID inquiry went dark)

Carlo Martuscelli

Político, 3 de julio de 2023

<https://www.politico.eu/article/how-europes-covid-inquiry-went-dark/>

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2023; 26(4)

Tags: Parlamento Europeo, Comisión Europea, contratos Covid-19, Ursula von der Leyen, Albert Bourla, Pfizer, COVI, contratos secretos de vacunas, derecho a acceder a información, secretismo, confidencialidad, Autoridad Europea de Preparación y Respuesta ante Emergencias en Salud, HERA, aprendizajes de la pandemia

La cruzada de la comisión de transparencia del Parlamento Europeo fracasó, hubo reuniones secretas y el informe final fue débil.

Todo empezó de forma prometedora.

En marzo de 2022, el Parlamento Europeo creó una comisión especial sobre la covid-19, impulsada por el deseo de restaurar la democracia en la rendición de cuentas por decisiones que, según algunos legisladores, se habían tomado sin su participación.

Era el momento adecuado para impulsar la transparencia. Apenas unas semanas antes, el Defensor del Pueblo Europeo había reñido a la Comisión Europea por no buscar los mensajes de texto que supuestamente intercambiaron la Presidenta de la Comisión, Ursula von der Leyen, y el CEO de Pfizer, Albert Bourla, en el periodo previo a la firma del mayor contrato de vacunas de la UE [1].

Y el nombramiento de la eurodiputada belga Kathleen Van Brempt para dirigir esta comisión especial, indicaba que iban en serio.

Sin embargo, 16 meses después, no sabemos nada más sobre los misteriosos textos y lo poco que sabemos sobre los contratos de vacunas procede de filtraciones a los medios.

¿Qué ha ocurrido?

Juraron mantener el secreto

El 30 de mayo de 2023, poco más de una semana antes de la reunión final de la comisión del Parlamento Europeo sobre covid-19, un selecto grupo de eurodiputados de dicho comité juraron guardar el secreto y recibieron información en privado sobre el resultado de un nuevo acuerdo de vacunas entre la Comisión Europea y el gigante farmacéutico estadounidense Pfizer [2].

Los asistentes no pudieron tomar notas ni llevar sus teléfonos móviles al interior de la sala de reuniones. Esta reunión se mantuvo en secreto, ni siquiera se informó a los demás legisladores de la comisión COVI [como se le denomina a la Comisión que analiza la respuesta al covid]. El asistente de un eurodiputado que no fue invitado a la sesión dijo que se enteraron por casualidad, al toparse con un colega que habló de la reunión.

En la reunión, Pierre Delsaux, jefe de la Autoridad Europea de Preparación y Respuesta ante Emergencias en Salud (*European Health Emergency Preparedness and Response Authority o HERA*) informó a los asistentes, según dos personas que estaban en la sala pero no se las identificó eran las que había dado la información confidencial [3].

Delsaux explicó a los eurodiputados los detalles de la actualización del mega contrato que estableció la UE en 2021 para comprar vacunas de Pfizer/BioNTech, y que comprometió al bloque en la compra de 1.100 millones de dosis. HERA lideró las negociaciones para reducir el número de entregas de vacunas del gigante farmacéutico estadounidense, en respuesta a una solicitud de los países de la UE que lidiaban con un exceso de oferta [4].

Esta fue la segunda reunión secreta. La primera, que versó sobre el mismo tema y contó también con Delsaux, de HERA, se celebró cuando las negociaciones aún estaban en curso, antes de que se cerrara el acuerdo el 26 de mayo [5].

Las reuniones confidenciales representan un retroceso irónico para un comité cuya carta de presentación era la transparencia.

El comité sobre el covid, de duración limitada, se estableció en marzo de 2022 para analizar las lecciones aprendidas de la respuesta de la Unión Europea a la pandemia de covid-19 y formular recomendaciones para el futuro.

La transparencia fue un tema recurrente. Durante el año pasado, los eurodiputados de la comisión parlamentaria trataron de entender las negociaciones entre la Comisión Europea y Pfizer, en concreto las turbias circunstancias que rodearon las negociaciones preliminares del mayor acuerdo del bloque, que supuestamente implicaron un intercambio de mensajes de texto entre la presidenta de la Comisión, Ursula von der Leyen, y el CEO de Pfizer, Albert Bourla [6].

Fue este contrato el que se modificó en mayo.

La comisión invitó tanto a Bourla como a von der Leyen a comparecer públicamente ante los legisladores. En ambos casos, sus esfuerzos se vieron frustrados: Bourla se negó dos veces (la comisión no tiene poder legal para obligar a un invitado a

comparecer), y la Conferencia de Presidentes del Parlamento se interpuso en la invitación a von der Leyen, permitiéndole hablar en privado con los líderes del Parlamento [7, 8].

COVI, como se denomina la comisión, también solicitó acceso a los contratos de vacunas sin tachaduras, una solicitud a la que Pfizer se resistió [9].

A medida que avanzaba el trabajo, la transparencia de los contratos de vacunas se convirtió en un punto álgido de la negociación del informe sobre las lecciones aprendidas. El grupo del Partido Popular Europeo (PPE), al que pertenece von der Leyen, trató de restar importancia al asunto. Pero todos los demás grupos intentaron incluir un lenguaje contundente.

El grupo de los Socialistas y Demócratas (S&D) presentó enmiendas que "denunciaban... la falta de transparencia en las negociaciones". También pedían a la Comisión que publicara la versión completa y sin tachaduras de los contratos, y que aclarara las circunstancias que rodearon las negociaciones.

En la oscuridad

Al final, todo quedó en silencio. El selecto grupo de eurodiputados que recibió información sobre la actualización de las condiciones contractuales aceptó firmar "declaraciones solemnes", en las que se comprometían a no divulgar la información de las reuniones. Esto no es habitual, pero tres funcionarios del Parlamento con conocimiento de la comisión de comercio internacional, a los que se concedió el anonimato para que hablaran de procedimientos confidenciales, dijeron que habían firmado documentos similares en el pasado.

En las reuniones de COVI, los asistentes -entre los que se encontraban la presidenta del comité Van Brempt, los coordinadores de los grupos políticos del Parlamento y los asistentes de los grupos- no tuvieron acceso al contrato escrito con las enmiendas. En su lugar, según explicó uno de los participantes en la reunión a quien se concedió el anonimato, se les informó verbalmente de los detalles, incluidos los que no se habían compartido con el público.

Entre estos detalles figuran la cantidad de vacunas que figuran en el acuerdo actualizado, que, según el participante en la reunión, se habían reducido de 450 millones de dosis de vacunas a entregarse este año a 260 millones de dosis repartidas a lo largo de cuatro años. POLÍTICO no ha podido confirmar esta cifra.

Van Brempt, del grupo S&D, dijo que el hecho de que HERA estuviera dispuesta a actualizar a los eurodiputados sobre el estado de las negociaciones era positivo. Sin embargo, añadió que "esto no resuelve la cuestión más amplia de la falta de transparencia con el público, en el caso de los contratos entre la UE y los productores de vacunas". Estas declaraciones fueron transmitidas por su oficina en respuesta a una petición de comentarios de POLÍTICO.

Las referencias a la transparencia en el informe final de la comisión parlamentaria se suavizaron, quizá por la necesidad de no dar más munición a los grupos de extrema derecha que estaban presionando con fuerza en el tema de las negociaciones sobre las vacunas.

En su lugar, el informe, que fue aprobado por votación en la comisión, "lamenta la falta de transparencia" durante las negociaciones, pero dice que estuvo "en parte justificada por el respeto al derecho a la confidencialidad".

La petición de que se hagan públicos los contratos completos y sin tachaduras desapareció.

El informe dice que los eurodiputados deben recibir versiones sin tachaduras de los contratos "sin más demora". Pero para el público en general, se pide que se haga "cuando sea legalmente posible".

Ahora, al pleno del Parlamento Europeo tendrá que votar sobre el informe de la COVI, probablemente en julio, sellando un final algo decepcionante para la comisión.

Referencias

1. Bayer, L. EU watchdog raps Commission over von der Leyen's texts with Pfizer boss. Politico, enero 28 de 2022. <https://www.politico.eu/article/eu-watchdog-ursula-von-der-leyen-pfizer-messaging-maladministration/>
2. Martuscelli, C. MEPs want to grill von der Leyen over Pfizer vaccine contract. Politico, 11 de enero de 2023. <https://www.politico.eu/article/mep-european-parliament-ursula-von-der-leyen-pfizer-vaccine-contract/>

3. [https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?reference=COM\(2021\)0576&l=en](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?reference=COM(2021)0576&l=en) (enlace estaba roto en el momento de la traducción)
4. Martuscelli, C. Europe's coronavirus vaccine glut leads to call for contract transparency. Politico, 14 de marzo de 2023. <https://www.politico.eu/article/europe-coronavirus-vaccine-glut-call-contract-transparency/>
5. Martuscelli, C. EU and Pfizer renegotiate controversial vaccine contract. Politico, 26 de mayo de 2023. <https://www.politico.eu/article/eu-pfizer-renegotiate-coronavirus-vaccine-contract/>
6. Martuscelli, C. Pfizer, the EU, and disappearing ink. Politico, 26 de mayo de 2023. <https://www.politico.eu/article/covid19-european-commission-ursula-von-der-leyen-pfizer-the-eu-and-disappearing-ink/>
7. Bencharif, S-T. Pfizer boss refuses to testify to EU Parliament COVID panel — again. Politico, 5 de diciembre de 2022. <https://www.politico.eu/article/pfizer-coronavirus-albert-bourla-europea-union-refuses-testify/>
8. Martuscelli, C., Wax, E. European Parliament chiefs block public scrutiny of von der Leyen over Pfizer contract. Politico, 16 de febrero de 2023. <https://www.politico.eu/article/european-parliament-leaders-shield-von-der-leyen-from-scrutiny-over-pfizer-contract/>
9. <https://pro.politico.eu/news/politico-pro-morning-health-care-amended-pfizer-contract-meps-push-for-transparency-big-tobacco-in-the-parliament>

Regulación Internacional

Permisos de comercialización condicionales: es más fácil otorgarlos que revocarlos

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 223

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: prevenir el parto prematuro, Makena, hidroxiprogesterona, progesterona, retiro de aprobación acelerada, retiro de aprobación condicional, estudios después de la comercialización, fracaso regulatorio, progesterona

- La *progesterona* no es eficaz para prevenir el parto prematuro, pero sí demostró ser difícil de retirar del mercado. No es el único ejemplo de este fenómeno.

A pesar de que la evaluación del producto haya sido inadecuada, se otorgan muchos permisos de comercialización condicionados, como por ejemplo con el requisito de ejecutar ensayos clínicos después de introducir el producto al mercado: se trata de permisos de comercialización condicionales. Cuando estos ensayos clínicos demuestran que el producto tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, suele ser difícil revocar el permiso de comercialización.

La FDA autorizó la *hidroxiprogesterona* (Makena) en 2011 para prevenir la recurrencia del parto prematuro, basándose en un ensayo clínico que mostró que era más eficaz que un placebo para reducir el riesgo de dar a luz antes de las 37 semanas de gestación [1]. Se otorgó el permiso de comercialización con la condición de que la empresa presentara resultados que demostraran su eficacia para reducir la morbilidad neonatal debido a las complicaciones del parto prematuro. El ensayo clínico, que se ejecutó con este fin y se completó en 2018, no demostró la eficacia del producto para evitar estos desenlaces [1].

Los datos de los ensayos clínicos, que datan desde 2016, habían demostrado que la *progesterona* no tenía eficacia para esta indicación [2,3]. En 2017, Francia "retiró de la lista" a la *progesterona* de administración por vía vaginal, es decir, la quitó de la lista de medicamentos reembolsables y de los aprobados para usar en hospitales, como medida para limitar su uso [4].

En 2019, el comité asesor de la FDA llegó a la conclusión de que no se habían cumplido las condiciones que acompañaban a su permiso de comercialización, pero la farmacéutica solicitó una audiencia para evitar la retirada [5]. En septiembre de 2022, los evaluadores internos de la FDA recomendaron nuevamente que se revocara el permiso de comercialización de Makena debido a su falta de eficacia y a sus efectos adversos para la madre (sobre todo de trombosis venosa profunda) [1].

La farmacéutica solicitó que se mantuviera la autorización de Makena para tratar a algunas mujeres, pedido al que se unieron algunos médicos y miembros del público, sobre todo algunas asociaciones afroamericanas, entre quienes el parto prematuro es más frecuente que en la población general [6]. En abril de 2023, el comisionado y científico principal de la FDA decidió finalmente revocar la autorización de Makena [7].

Esta situación recuerda la férrea disputa para retirar el permiso condicional de comercialización del *bevacizumab* (Avastin) en EE UU para tratar el cáncer de mama, así como la oposición de

algunas asociaciones de médicos y pacientes en Francia a que se retirara de la lista a ciertos medicamentos para tratar el Alzheimer [6,8,9].

La FDA consideró que, si los resultados del ensayo clínico de la *hidroxiprogesterona* por vía intramuscular publicados en 2019 hubieran estado disponibles en 2011, no se habría otorgado el permiso condicional. Es una razón excelente para no otorgar permisos de comercialización prematuramente, sobre todo teniendo en cuenta la dificultad para revocarlos.

Referencias

1. CDER-FDA “Briefing materials supporting CDER’s proposal to withdraw approval of Makena” 16 September 2022: 86 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Progestogens and prevention of preterm birth in women at risk. Evaluation results too heterogeneous to justify exposing women and children to these drugs” *Prescrire Int* 2016; 25 (173): 185-188.

3. Prescrire Rédaction “Prévention des accouchements prématurés. Progestérone vaginale inutile” *Rev Prescrire* 2017; 37 (403): 376-377.
4. Prescrire Rédaction “Progestérone vaginale: déremboursée en prévention d’avortements jusqu’à la 12^e semaine de grossesse” *Rev Prescrire* 2018; 38 (415): 342.
5. Aaron DG et al. “The FDA struggle to withdraw Makena. Problems with the accelerated approval process” *JAMA* 8 December 2022: 2 pages.
6. Jewett C “FDA panel recommends pulling preterm birth drug from the market” *New York Times* 19 October 2022: 5 pages.
7. FDA “Final decision on the proposal to withdraw approval of Makena. Docket No. FDA-2020-N-2029” 5 April 2023: 26 pages.
8. Vitry A et al. “Regulatory withdrawal of medicines marketed with uncertain benefits: the bevacizumab case study” *J Pharm Policy Pract* 2015; 8 (25): 11 pages.
9. Prescrire Editorial Staff “Withdrawal of reimbursement for Alzheimer’s drugs and exposure to psychotropics” *Prescrire Int* 2021; 30 (228): 195.

El impacto de los programas de aprobación acelerada de la FDA en EE UU y el resto del mundo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: retirar productos aprobados por vía acelerada, reliance, comunicación entre agencias reguladoras, peligros de la aprobación acelerada, gasto en medicamentos inútiles, estudios confirmatorios de medicamentos

La revista *Nature* ha publicado un artículo que expone los problemas que el programa de aprobación acelerada de la FDA podría estar generando para los pacientes estadounidenses y de otros países [1]. El principal problema es que una vez la FDA otorga la aprobación acelerada, los otros países suelen incorporar esos medicamentos en la práctica clínica, pero cuando se cuestiona la efectividad o seguridad del medicamento y la FDA lo retira del mercado para esa indicación no todos los países se enteran.

Casi dos terceras partes de las aprobaciones aceleradas son para productos oncológicos. El artículo describe lo sucedido con el atezolizumab, que fue aprobado por la FDA para tratar el cáncer de mama triple negativo a través de un proceso de aprobación acelerada en 2019, pero un estudio de seguimiento reveló que apenas reducía el crecimiento tumoral y que las personas tratadas tenían menos probabilidades de sobrevivir hasta dos años después del tratamiento que las que no lo habían recibido.

Con estos datos, la FDA decidió en 2021 que la aprobación acelerada ya no era apropiada, y Roche retiró la comercialización del medicamento para esa indicación. Lo mismo ocurrió con la Agencia Europea del Medicamento (EMA), pero no fue así en otros países. En la India, por ejemplo, donde el fármaco seguía aprobado para el cáncer de mama triple negativo, Roche continuó promocionando el tratamiento al menos hasta septiembre. Según Genentech, la filial de Roche en San Francisco (California) que desarrolló el atezolizumab, el fármaco sigue estando aprobado para tratar el cáncer de mama triple negativo en 100 países.

Otro problema con las aprobaciones por la vía acelerada es que las empresas no siempre hacen los estudios confirmatorios dentro del plazo establecido, y si los hacen no los publican. Durante el tiempo que transcurre entre la aprobación acelerada de un

medicamento y la publicación de los resultados de un estudio confirmatorio se pueden hacer muchas prescripciones. Si esos resultados son negativos, el medicamento se puede seguir recetando a muchas personas antes de su eventual retirada, e incluso después, sobre todo cuando las guías clínicas recomiendan su uso. Se estima que el tiempo medio hasta la retirada de un fármaco que no se sostiene en estudios de confirmación es de cuatro años, y a veces tarda décadas.

También ha habido algunas aprobaciones aceleradas que han sido fuertemente cuestionadas, como las de los medicamentos contra el Alzheimer.

En la actualidad hay casi 200 tratamientos contra el cáncer aprobados por esta vía. Los estudios confirmatorios han ocasionado la retirada de 26, 68 siguen a la espera de pruebas confirmatorias y algo más de la mitad de esos 200 han recibido la aprobación regular.

El Programa de Aprobación Acelerada se creó en 1992, en respuesta a los reclamos de activistas y defensores de pacientes durante la epidemia de VIH de los años ochenta. En aquella época, las personas que se enfrentaban a una enfermedad mortal estaban dispuestas a aceptar algo de incertidumbre a cambio de un acceso más rápido. La aprobación acelerada permite que los fabricantes de medicamentos utilicen un criterio de valoración "indirecto o subrogado" para evaluar los supuestos beneficios de un tratamiento. Por ejemplo, los estudios de la mayoría de los fármacos contra el cáncer miden si un tratamiento puede detener el crecimiento de un tumor -supervivencia sin progresión- en lugar de verificar si prolongan la vida.

El nivel de incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos aprobados por la vía acelerada es mucho mayor que en las aprobaciones regulares, pero muchos lo desconocen. Desde ese punto de vista su consumo es más riesgoso.

Ravi Parikh oncólogo médico de la Universidad de Pensilvania y sus colegas estudiaron cómo respondieron los médicos a la aprobación acelerada de cinco oncológicos que fueron posteriormente retirados del mercado por fracasar en los estudios confirmatorios. Descubrieron que los médicos recurrían rápidamente a los tratamientos cuando estaban disponibles. "El periodo de mayor utilización de la mayoría de estos fármacos se produjo en el primer año tras su aprobación [acelerada]", afirma Parikh. Cuando no se confirmó la eficacia de los fármacos, su uso empezó a disminuir, pero no se detuvo. Los médicos siguieron recetando fármacos aprobados por la vía acelerada al 10% de las personas que cumplían los requisitos, incluso después de que los medicamentos hubieran sido retirados.

En cuanto a por qué los médicos recetan fármacos después de haber sido retirados, Parikh lo achaca a la costumbre. "Los médicos se acostumbran a recetar un fármaco", dice. "Lleva tiempo cambiar". Por otra parte, las guías clínicas no siempre se actualizan para indicar que la FDA ha retirado una aprobación acelerada.

Algunos consideran que ha llegado el momento de que los reguladores internacionales de medicamentos se apoyen en otras fuentes que no sean la FDA y la EMA. En el caso de los medicamentos oncológicos, distintos países registran tasas diferentes de determinados tipos de cáncer, y los países de

ingresos medios y bajos deberían dar prioridad a los medicamentos más relevantes para su población en lugar de basarse en los dictámenes de la FDA.

A finales de 2022, el gobierno estadounidense promulgó la Ley Ómnibus de Reforma de Alimentos y Medicamentos (FDORA, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es hacer más transparente el proceso de aprobación acelerada, y otorga a la FDA mayor autoridad para garantizar que los fabricantes de medicamentos completen los estudios confirmatorios.

Ahora, la FDA exige que las empresas que inicien un ensayo clínico que les permita reunir los datos que se necesitan para una aprobación convencional antes de solicitar la aprobación acelerada. También ha empezado a reevaluar las aprobaciones aceleradas que ya había otorgado, un proceso que ha dado lugar a retiradas muy sonadas. La FDA también tiene más autoridad para garantizar que las empresas retiren los medicamentos cuando así se requiera.

Fuente Original

1. Jyoti Madhusoodanan. How a controversial US drug policy could be harming cancer patients worldwide. *Nature*, 2023;620, 264-267 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02492-x> <https://www.nature.com/articles/d41586-023-02492-x>

Monopolios de productos biológicos (incluyendo vacunas): argumentos a favor de la reforma de la propiedad intelectual y de la regulación farmacéutica

(*Monopolies on Biologics, including Vaccines: The Case for Reform in Intellectual Property and Pharmaceutical Regulation*)

Achal Prabhala, Chetali Rao, Gopakumar KM, Ramya Sheshadri, Roshan John

AccessIBSA and Third World Network, 2023.

<https://www.twn.my/title2/books/pdf/Monopolies%20on%20Biologics.%20including%20Vaccines.pdf> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual 2023; 26 (4)*

Tags: monopolios de productos biológicos, monopolios de propiedad intelectual, monopolios regulatorios, ARNm

Resumen Ejecutivo

Contexto

En este informe, fruto de la colaboración entre el proyecto AccessIBSA y la Red del Tercer Mundo (*Third World Network o TWN*), se analizan los monopolios de productos biológicos (incluyendo vacunas) en India, y se aboga por una reforma de las leyes y políticas del país que rigen la gestión de la propiedad intelectual y la regulación farmacéutica. Esto se consigue a través de una inmersión profunda en la experiencia de India con los biológicos (una categoría que incluye vacunas) durante la última década.

El primer capítulo de este informe analiza los monopolios de propiedad intelectual —principalmente a través de patentes—, de productos biológicos. El segundo capítulo analiza los monopolios creados por la regulación farmacéutica, principalmente a través de los secretos comerciales.

Los biológicos se conocen popularmente como macromoléculas, es decir, moléculas complejas de gran tamaño procedentes de bacterias, levaduras, insectos, plantas y células manipuladas de

mamíferos, y es una categoría que incluye productos bioterapéuticos y vacunas.

Empezamos a trabajar antes de que la pandemia de covid fuera declarada emergencia de salud mundial en 2020, y ahora, la publicación de este trabajo se produce en un momento en el que hay una concienciación universal sobre la importancia de contar con biológicos asequibles y accesibles, especialmente vacunas, ya que ahora somos plenamente conscientes de la importancia tanto de los productos biológicos no vacunales (como los anticuerpos monoclonales, popularmente conocidos como mAbs) para el tratamiento del covid, como de las vacunas para la prevención y mitigación del covid.

Podríamos ampliar el argumento aún más: ahora hay mayor conocimiento de las tecnologías de plataforma para las vacunas (tanto tradicionales como nuevas) como, por ejemplo, la diferencia entre las vacunas tradicionales —producidas con tecnologías pre-pandémicas y generalmente con material biológico, basado en células—, y las fabricadas con tecnología avanzada de ARNm, o ARN mensajero, que emplean un proceso sintético de producción, que utiliza bioquímica rutinaria de laboratorio.

Propiedad Intelectual

La propiedad intelectual genera considerables barreras monopolísticas al acceso a los biológicos, entre ellos las vacunas. La protección por patentes de los biológicos suele ser enorme, a menudo de varios centenares de patentes, y están dispersas en muchas tecnologías y subcategorías, lo que las diferencia de la protección por patentes relativamente más reducida de los productos farmacéuticos de moléculas pequeñas. Son más difíciles de identificar y también más difíciles de separar en categorías de patentes primarias y secundarias. También son más difíciles de identificar per se y, como resultado, cuando no se exige una categorización en la solicitud de patente, es más difícil para las oficinas de patentes y para los analistas establecer políticas en torno a la evaluación de dichas patentes.

Como resultado, descubrimos que incluso cuando una solicitud de patente se podía rechazar, tal rechazo se convertía en una concesión y el solicitante hacía pequeñas modificaciones a las especificaciones originales. Además, había una incoherencia significativa en la evaluación de solicitudes similares. Nuestros hallazgos sugieren que si la oficina de patentes aplicara criterios estrictos y coherentes de patentabilidad (codificados en la ley) a los productos biológicos, y estableciera el elevado umbral de patentabilidad que exige nuestra ley, es probable que muchas solicitudes de patentes de productos biológicos no se consideraran elegibles para la protección de patentes.

En este momento, no tenemos guías específicas para el análisis ni regulaciones que rijan la evaluación de las solicitudes de patentes biológicas, ocasionando lo que solo se puede describir como un estado de confusión circunstancial. Aunque existen directrices para la evaluación de patentes relacionadas con la biotecnología, esta es una categoría insuficiente para abarcar la complejidad de los productos biológicos. Esto, a su vez, pone en tela de juicio el funcionamiento de la Oficina de Patentes de India y plantea serias dudas respecto a su responsabilidad y rendición de cuentas ante las personas a las que sirve.

Por último, tenemos que desarrollar herramientas para superar los monopolios de propiedad intelectual sobre los productos biológicos y necesitamos una ampliación de los términos de las licencias obligatorias, con el fin de ponerlos en consonancia con los términos de uso gubernamental, de modo que el proceso de concesión de licencias obligatorias pueda cubrir los productos sin necesitar un sistema de patentes globalmente identificables, así como las plataformas tecnológicas.

Un sistema que identificara la propiedad intelectual de los productos biológicos, que permitiera que hubieran guías diseñadas para evaluar las solicitudes de patentes en torno a esta categoría, combinado con un conjunto amplio y reflexivo de medidas para superar dicha propiedad intelectual en interés de la salud pública, no solo propiciaría un mejor acceso a los biológicos, sino también a otras tecnologías de vanguardia en ámbitos críticos como la salud y el cambio climático, siempre que surjan.

Regulación farmacéutica

En comparación con las moléculas pequeñas, las vacunas y otros productos biológicos tienen un mayor grado y variedad de barreras de entrada debido a los monopolios que se derivan de los secretos comerciales y la regulación farmacéutica. Estas

barreras de entrada reducen el número de competidores en el mercado y afectan a la intensidad de la competencia. Como resultado, los biosimilares son menos numerosos y representan una proporción menor respecto a los biológicos originales que los genéricos de las moléculas pequeñas, tardan más en llegar al mercado y su precio no baja tanto como cuando se comercializan las pequeñas moléculas genéricas.

El papel de los secretos comerciales y las barreras reguladoras en la creación de monopolios en torno a los productos biológicos, incluyendo vacunas, quizá no se comprenda o valore adecuadamente. En el caso de las moléculas pequeñas, los fabricantes de genéricos no tienen que repetir las pruebas de seguridad y eficacia del producto, puesto que ya están establecidas por el original; solo tienen que demostrar su equivalencia. Por lo tanto, en las jurisdicciones en las que no existe exclusividad de datos, es decir, en las que la agencia reguladora farmacéutica puede confiar en los datos del producto original, un fabricante de genéricos solo necesita demostrar la biodisponibilidad y la bioequivalencia, lo cual no requiere mucho tiempo ni dinero para llevarse a cabo. En cambio, casi todos los países exigen que los fabricantes de biosimilares realicen ensayos clínicos —ya sean completos o parciales (como los ensayos clínicos comparativos), por lo que se requiere más tiempo y dinero—, para obtener la aprobación.

Esta exigencia de ensayos clínicos se debe en gran medida a la presunción reglamentaria de que el proceso es el producto y, por tanto, el biosimilar tiene que seguir el proceso de fabricación del biológico original. Los fabricantes de productos biológicos han utilizado eficazmente los secretos comerciales como herramienta para controlar la competencia. Debido a la protección a perpetuidad que ofrecen los secretos comerciales —frente a la duración limitada de 20 años de las patentes—, representan una oportunidad para que los fabricantes de productos biológicos bloqueen la competencia de los genéricos. Gran parte de los conocimientos técnicos y críticos relacionados con el desarrollo de productos biológicos están protegidos como secretos comerciales.

Los biosimilares, que son productos biológicos sin licencia, elaborados por un fabricante distinto del original, requieren estudios con animales, así como ensayos clínicos comparativos, es decir, ensayos en los que se utilicen tanto el producto original como el biosimilar. Sin embargo, se han producido nuevos acontecimientos que han llevado a reconsiderar el proceso de aprobación de los biosimilares. En 2021, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) modificó sus guías para la aprobación de biosimilares en el país, al eliminar la necesidad de realizar ensayos clínicos comparativos. En 2022, la OMS también modificó sus propias directrices para la aprobación y regulación de biosimilares, eliminando la necesidad obligatoria de llevar a cabo ensayos clínicos comparativos.

Sin embargo, en el caso de las vacunas, que son una categoría distinta de productos biológicos, no existe ninguna vía de regulación para los fabricantes de productos no-originales, o genéricos o copias. Aunque contar con un proceso más rápido y barato para la aprobación de biosimilares tiene enormes ventajas, la pandemia del covid puso de manifiesto la necesidad de

introducir una reforma similar en el proceso de aprobación de las vacunas "genéricas".

Dentro del campo de las vacunas, existe otro problema: la incapacidad —hasta el momento— de aprovechar el hito más significativo de la pandemia, que es la aprobación de la tecnología de vacunas basadas en ARNm para su uso en humanos. Ahora disponemos de una tecnología de vacunas que

elimina el componente biológico celular, lo que significa que se podrían abrir una serie de vías para probar equivalencia.

Reevaluar, y luego corregir, el enorme papel que desempeñan los secretos comerciales en la regulación farmacéutica de las vacunas es un paso crucial para fortalecerlos contra esta pandemia y las que están por venir.

Valor terapéutico de las primeras indicaciones de medicamentos frente a las indicaciones suplementarias en EE UU y Europa (2011-20): estudio de cohortes retrospectivo

(Therapeutic value of first versus supplemental indications of drugs in US and Europe (2011-20): retrospective cohort study)

Kerstin N Vokinger, Camille E G Glaus, Aaron S Kesselheim

BMJ 2023; 382:e074166 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074166> (Published 05 July 2023)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: valor de las aprobaciones secundarias de medicamentos, primeras aprobaciones de medicamentos, valor terapéutico de las indicaciones secundarias de medicamentos, valor terapéutico de los medicamentos aprobados

Resumen

Objetivo. Analizar el valor terapéutico de las indicaciones suplementarias en comparación con las primeras indicaciones de los fármacos aprobados en EE.UU. y Europa.

Diseño. Estudio de cohortes retrospectivo.

Entorno. Indicaciones nuevas y suplementarias aprobadas por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre 2011 y 2020.

Principales medidas de resultado. Proporción de indicaciones primarias y suplementarias calificadas como de alto valor terapéutico por las autoridades de salud nacionales e independientes de Francia y Alemania.

Resultados. El estudio de cohortes incluyó 124 primeras indicaciones y 335 indicaciones suplementarias aprobadas por la FDA, y 88 primeras indicaciones y 215 indicaciones suplementarias aprobadas por la EMA entre 2011 y 2020; el subconjunto más grande fue para problemas oncológicos. Las calificaciones terapéuticas estaban disponibles para 107 (86%) primeras indicaciones y 179 (53%) indicaciones suplementarias en EE UU y para 87 (99%) primeras indicaciones y 184 (86%) indicaciones suplementarias en Europa.

Entre las indicaciones aprobadas por la FDA que habían sido calificadas en Francia o Alemania, el 41% (44/107) tenían calificaciones de alto valor terapéutico para las primeras indicaciones, en comparación con el 34% (61/179) para las indicaciones suplementarias. En Europa, el 47% (41/87) de las primeras indicaciones y el 36% (67/184) de las indicaciones suplementarias se clasificaron con alto valor terapéutico.

Entre las aprobaciones de la FDA, cuando la muestra se restringió a las tres primeras indicaciones aprobadas, las aprobaciones de segundas indicaciones tenían una probabilidad 36% inferior de tener una calificación de alto valor terapéutico (cociente relativo 0,64; intervalo de confianza del 95%: 0,43 a 0,96) y las aprobaciones para la tercera indicación tenían un 45% menos de probabilidades (0,55; 0,29 a 1,01) en comparación con la aprobación de la primera indicación. Se observaron resultados similares para Europa y al ponderar por el número inverso de indicaciones para cada medicamento.

Conclusiones. La proporción de indicaciones suplementarias calificadas como de alto valor terapéutico fue sustancialmente inferior a la de las primeras indicaciones. Cuando las primeras indicaciones o las indicaciones suplementarias no ofrecen mayor valor terapéutico que otros tratamientos disponibles, esa información se debe comunicar claramente a pacientes y médicos, y se debe reflejar en el precio de los medicamentos.

Aprobaciones de biosimilares por trece autoridades reguladoras: Una comparación transnacional

(Biosimilars approvals by thirteen regulatory authorities: A cross-national comparison).

Machado FLDS, Cañas M, Doubova SV et al.

Regul Toxicol Pharmacol. 2023;144:105485. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105485.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios 2023; 23 (4)*

Tags: agencias reguladoras, confianza en los biosimilares, solicitudes de registro de biosimilares, desconfianza en biosimilares

Resumen

Los biosimilares son medicamentos biológicos muy similares a un producto de referencia previamente autorizado y se espera que su autorización mejore el acceso a las terapias biológicas. Este estudio pretende presentar una visión general de la aprobación de

biosimilares por parte de trece autoridades reguladoras (AR). El estudio es una comparación transnacional de las decisiones reguladoras relativas a los biosimilares en Argentina, Australia, Brasil, Chile, Canadá, Colombia, Europa, Hungría, Guatemala, Italia, México, Perú y Estados Unidos.

Se analizaron los documentos de acceso público que contenían información relativa a la aprobación de biosimilares y se

investigó la publicación de informes públicos de evaluación de solicitudes de registro, guías para la concesión de licencias de biosimilares y productos aprobados. La extracción de datos fue realizada por una red de investigadores y expertos en regulación. Todas las AR habían publicado documentos que describían los requisitos para la autorización de biosimilares. Sin embargo, sólo tres AR habían publicado informes públicos de evaluación de las solicitudes de registro. En total, las jurisdicciones investigadas

tenían entre 19 y 78 biosimilares aprobados, la mayoría de ellos autorizados entre 2018 y 2020. A pesar del avance en el número de productos aprobados durante los últimos años, aún persisten algunos retos. El acceso limitado a la información relativa a la evaluación de los biosimilares por parte de las AR puede afectar a la confianza, lo que en última instancia puede repercutir en la adopción de estos productos en la práctica.

América Latina

Hacia una Agencia Latinoamericana y del Caribe de Medicamentos (AMLAC)

Germán Velásquez

South Centre, Informe Sobre Políticas 2023; 120

<https://www.southcentre.int/informe-sobre-politicas-120-11-de-julio-de-2023/>

El 26 de abril de 2023 en Acapulco, México, las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de Colombia (INVIMA), Cuba (CECMED) y México (COFEPRIS) firmaron la “Declaración de Acapulco” para la creación de la Agencia Latinoamericana y del Caribe de Regulación de Medicamentos y Dispositivos Médicos (AMLAC). Esta declaración fue confirmada en Bogotá, Colombia el 16 de junio de 2023 en una reunión titulada “Convergencia regulatoria” por los responsables de las agencias reguladoras de medicamentos de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba y México que acordaron la creación progresiva de una Agencia Latinoamericana y del Caribe de Medicamentos - AMLAC-.

La AMLAC fue creada para contribuir a la integración regional a través de la armonización y convergencia en materia de regulación sanitaria, la creación de un mercado regional de medicamentos en busca del acceso a medicamentos y dispositivos médicos seguros, eficaces y de calidad.

Puede descargar el documento en este enlace

https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2023/08/PB120_Hacia-una-Agencia-Latinoamericana-y-del-Caribe-de-Medicamentos_ES-1.pdf

Cofepris, Unión Europea y OPS lanzan Escuela Regional de Regulación Sanitaria (ERRS)

Comunicado conjunto

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 25 de agosto de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-union-europea-y-ops-lanzan-escuela-regional-de-regulacion-sanitaria-errs-343465?idiom=es>

- Se da cumplimiento al Plan de Autosuficiencia Sanitaria para América Latina y el Caribe
- Unión Europea aportará 1.5 millones de euros para el fortalecimiento del sistema de medicamentos y vacunas y para la creación de Escuela Regional de Regulación Sanitaria (ERRS)

Ciudad de México a 25 de agosto de 2023.- En cumplimiento al Plan de Autosuficiencia Sanitaria para América Latina y el Caribe, se llevó a cabo la firma de la Declaración para el Lanzamiento de la ERRS, entre la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la Unión Europea (UE) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

El encuentro fue presidido por el titular de Cofepris, Alejandro Ernesto Svarch Pérez, con la participación de la Secretaria de Relaciones Exteriores de México, Alicia Bárcena Ibarra, quien en su calidad de testigo de honor, resaltó la importancia de la firma de esta Declaración como primer paso para el establecimiento de la ERRS. Ésta, a su vez, es punta de lanza para promover la convergencia regulatoria en la región, que es una de las siete líneas de acción definidas dentro del Plan de Autosuficiencia Sanitaria.

La Declaración destaca el compromiso de la Unión Europea de aportar 1.5 millones de euros –capital que será administrado por la OPS- que serán utilizados para el fortalecimiento del sistema de medicamentos y vacunas y para la creación de la Escuela Regional de Regulación Sanitaria. El documento fue firmado por el titular de Cofepris, Alejandro Svarch Pérez, el Jefe adjunto de la Delegación de la Unión Europea en México, Jean-Pierre Bou y el Representante interino de la OPS México, Juan Manuel Sotelo.

El proyecto de la ERRS forma parte de los esfuerzos de integración que México ha emprendido y promovido en conjunto con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia, INVIMA; y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED de la República de Cuba. Es importante señalar que este plan aportará al fortalecimiento de las capacidades regulatorias de la región de las Américas.

Este proyecto inició con la idea de una Escuela Nacional (Ciudad de México) a partir de reconocer la carencia de espacios de profesionalización para personal técnico sanitario, lo que repercute en todo el sistema de salud. No obstante, mediante el trabajo de cooperación que encabeza México a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores, se detectó un panorama

similar en países de la región, por lo que se diseñó una solución que fortalezca las capacidades regulatorias, el fomento de la convergencia regulatoria y la creación de espacios de formación continua en las Américas.

Se prevé que la Universidad de la Salud albergue la Escuela Regional de Regulación Sanitaria. Esta alianza estratégica proveerá el fundamento institucional y académico para la Escuela y se expandirá a otras universidades de la región. Esto permitirá que los estudios de los estudiantes sean válidos en diversas naciones, fomentando una integración educativa y regulatoria más profunda.

Este plan será posible gracias a las acciones de cooperación con la Unión Europea y la OPS y proporcionará el financiamiento esencial para su ejecución. El plan de trabajo tiene una duración de 4 años, de 2024 hasta 2028, y contará con el 60% del

presupuesto de los fondos disponibles en el primer año. El objetivo principal del proyecto es fortalecer los sistemas regulatorios de la región para promover la autosuficiencia sanitaria.

El Plan de Autosuficiencia Sanitaria para América Latina y el Caribe fue elaborado por la CEPAL a pedido de México en su calidad de Presidente Pro Tempore de la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños (CELAC). El objetivo era contar con una base que permitiera no sólo diagnosticar la situación, sino avanzar en líneas de acción para fortalecer la producción y distribución de vacunas y medicamentos en los países de la CELAC. El Plan de Autosuficiencia Sanitaria propuesto por la CEPAL fue aprobado por unanimidad en la VI Cumbre de Jefes de Estado y de Gobierno de la CELAC, (Ciudad de México, 18 de septiembre de 2021).

Regulaciones sobre el uso de antibióticos en la producción ganadera en América del Sur: un análisis comparativo de la literatura. (*Regulations on the use of antibiotics in livestock production in South America: A comparative literature analysis*).

Da Silva RA, Arenas NE, Luiza VL, Bermudez JAZ, Clarke SE.

Antibiotics. 2023; 12(8):1303. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081303> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: Tags: uso apropiado de antibióticos en veterinaria, regulación de uso de antibióticos en veterinaria, evitar la resistencia antimicrobiana, antibióticos para promover el crecimiento

Resumen

Como problema de salud global, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) cruza las fronteras nacionales, ocasionando que las agencias multilaterales de la ONU (Naciones Unidas) soliciten a todos los países que mejoren la gestión de los antibióticos en humanos y animales. Los países sudamericanos han cambiado sus regulaciones respecto al uso de antibióticos en la producción ganadera. Esta revisión de la literatura analiza los cambios legislativos que se han producido en los cinco mayores países productores de carne de América del Sur (Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Uruguay).

Todos los países incluidos en esta revisión han establecido normas de entrada al mercado (autorización de comercialización y sistemas oficiales de distribución). Cuatro países no permiten el uso de promotores de crecimiento basados en antibióticos de

importancia crítica, y los países también han comenzado a establecer directrices y requisitos mínimos de bienestar y bioseguridad para reducir la demanda terapéutica de antibióticos. Sin embargo, hay aspectos relacionados con la distribución, el uso y la eliminación de antibióticos que deben desarrollarse más.

En conclusión, la legislación en los países sudamericanos está avanzando hacia los objetivos establecidos por las agencias multilaterales de la ONU, pero se puede hacer más. Las diferencias entre las normas de los países y los estándares de oro establecidos por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE o WOA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) revelan posibles adaptaciones a la realidad de los países. Estudios adicionales deben analizar el cumplimiento de la legislación ya establecida e investigar otras herramientas que puedan usarse junto con la legislación para convertirse en una fuerza impulsora de cambios en el comportamiento de las partes interesadas.

México y Brasil avanzan hacia la convergencia regulatoria

Comunicado de prensa 75/ 2023

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. 11 de julio de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/mexico-y-brasil-avanzan-hacia-la-convergencia-regulatoria>

El trabajo conjunto entre México y Brasil, que forman parte del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S), busca armonizar los procedimientos de inspección en ambos países.

- Cofepris y Anvisa se reúnen para reconocimiento mutuo de certificados de buenas prácticas de fabricación de medicamentos

- Al formar parte del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S) ambas naciones trabajarán para concretar armonización del marco legal

Los titulares de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de México, Alejandro Svarch Pérez, y de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) de Brasil, Antonio Barra Torres, se reunieron para diseñar un plan de trabajo orientado a la convergencia regulatoria y el

reconocimiento de actas de visita de inspección y de certificados de buenas prácticas.

Este plan comprende la conformación de grupos de trabajo para realizar visitas de verificación conjuntas que permitan homologar los procesos de vigilancia para asegurar que se cuente con insumos para la salud seguros y eficaces.

El trabajo conjunto entre México y Brasil, que forman parte del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S),

busca armonizar los procedimientos de inspección en ambos países.

Con este paso, Cofepris avanza en la armonización del marco legal con los más altos estándares internacionales y fortalece la confianza en las decisiones de otras autoridades sanitarias.

Estas acciones son un paso importante para garantizar que los mexicanos y brasileños tengan acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, y refuerzan el compromiso de esta autoridad sanitaria con la salud de nuestra población.

México y Brasil quieren facilitar el registro de biosimilares

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: mercado de biosimilares en América Latina, producción de biosimilares en América Latina, producción local de medicamentos, autonomía farmacéutica, mercado latinoamericanos de medicamentos,

Según *Regulatory News* [1] las autoridades reguladoras de Brasil y México han expresado su deseo de estimular la producción nacional de biosimilares y de establecer un proceso regulatorio más ágil para estos productos. Lo hacen con la esperanza de lograr reducir su dependencia de los biológicos caros importados de otros lugares, y tal vez poder exportar esas terapias a otros países de la región.

El 27 de septiembre, funcionarios de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) anunciaron la apertura de un periodo para recibir comentarios públicos sobre una propuesta de modificación a la normativa que, de adoptarse, facilitaría la obtención del permiso de comercialización de medicamentos biológicos y biosimilares. Entre otras cosas, bajo la nueva propuesta se podrían comprar los productos de referencia en el mercado internacional, algo que las normas actuales restringen.

El 28 de septiembre, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México anunció sus propias y ambiciosas iniciativas en materia de biosimilares, algunas de las cuales se habían descrito previamente en su más reciente libro blanco "Estrategia de Certidumbre Regulatoria". El anuncio mencionó una propuesta de modificación a la ley existente que, de ser adoptada, permitiría registrar a los biosimilares confiando en estudios clínicos comparativos realizados fuera de México, y en las decisiones de ciertos

reguladores extranjeros. También crearía nuevas vías para facilitar la producción local.

Los planes incluyen la creación de una unidad dentro de la COFEPRIS dedicada a los biosimilares, y volver a convocar al Comité de Desarrollo Farmacéutico de la agencia. La identificación de moléculas de interés para México será una de las principales prioridades de la COFEPRIS, al igual que autorizar a más entidades ubicadas en México para realizar los estudios de biocomparabilidad.

Brasil y México parecen ir por caminos paralelos para posicionarse no sólo como autosuficientes en biosimilares, capaces no solo de suministrar a sus propios grandes sistemas nacionales de salud alternativas más baratas a los costosos anticuerpos monoclonales y otras clases de biológicos, sino también de convertirse en importantes proveedores regionales. México puede aprovechar su proximidad a EE UU para exportar biosimilares de fabricación mexicana.

Las ambiciones de Brasil para la producción de biosimilares también van mucho más allá de sus fronteras, la idea es exportarlos a países como Argentina, Paraguay, Uruguay y Surinam, y a países de habla portuguesa en África.

Fuente Original

1. Jennie Smith. Brazil, Mexico launch efforts to ease biosimilar regulation. *Regulatory News, Roundups*, 10 October 2023 <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2023/10/Latin-America-Roundup-Brazil,-Mexico-launch-effort>

Guatemala y El Salvador intercambian conocimiento en materia de regulación de medicamentos

Comunicado Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS. 19 de junio de 2023

<https://prensa.gob.gt/comunicado/guatemala-y-el-salvador-intercambian-conocimiento-en-materia-de-regulacion-de>

Profesionales de Guatemala y El Salvador dieron inicio al "Intercambio Técnico-Regulatorio entre el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), y la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM)".

Este intercambio, en el que estuvo presente la Viceministra de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, Leslie Samayoa,

durará una semana y abordará temas de las áreas legal, fármaco vigilancia y dispositivos médicos. Además, busca fortalecer las competencias en el tema de medicamentos controlados y estupefacientes.

"Esta actividad es importante pues es uno de los principales pasos para la Acreditación del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, con base en la

Herramienta Global de Referencia (en inglés GBT) de la OMS, para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales en los niveles 1 y 2; es preciso armonizar los criterios regulatorios en la región Centroamericana, así como la confianza regulatoria entre países", explicó la viceministra.

"Esto ayudará a que Guatemala se fortalezca en cuanto a regulación y hará que los medicamentos sean más accesibles para la población", agregó.

La funcionaria también dijo que el objetivo es fortalecer la capacidad de los evaluadores, agilizar los procesos de autorización para que sean transparentes y menos burocráticos y que los requisitos que se soliciten sean los establecidos en las normativas internacionales.

Además, "El Departamento está adherido a la evaluación conjunta en toda la región. Esto favorece a los usuarios, pues si

un medicamento está registrado en Guatemala es sometido a una evaluación conjunta y se puede registrar en cualquiera de los países adheridos", detalló la viceministra Leslie Samayoa.

Por su parte, Francisco Bosco Cortez, Director Ejecutivo de la DNM, indicó: "El objetivo primordial de este intercambio es fortalecer las competencias técnicas del personal que ejecuta funciones regulatorias, para poder optimizar los procesos dentro del Ministerio (de Salud de Guatemala) y de esta manera volverse más competitivos acortando los tiempos de respuesta que ofrecen".

"Una labor que tenemos los países centroamericanos es armonizar los diferentes criterios en los procesos regulatorios para fortalecer las capacidades de cada instancia y de esta manera, desarrollar las competencias técnicas para dar respuesta a los trámites que se presentan en las agencias regulatorias", recalcó el profesional.

La Dirección Nacional de Medicamentos y el INVIMA de Colombia estrechan lazos de cooperación

Dirección Nacional de Medicamentos (El Salvador)

Comunicado de prensa, 21 de junio de 2023

<https://www.medicamentos.gob.sv/?p=6789>

Las autoridades del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, de Colombia, y la Dirección Nacional de Medicamento (DNM), firmaron un memorando de entendimiento que marca el inicio de una nueva etapa de trabajo coordinado entre ambas agencias reguladoras.

El documento establece tres grandes objetivos:

1. Facilitar el intercambio de información relacionado con la regulación de productos farmacéuticos, emisión de conceptos y consultas técnicas, dispositivos médicos, productos cosméticos e higiénicos, para fortalecer la regulación sanitaria y competencias técnicas.
2. Promover el desarrollo de actividades de colaboración entre las partes, que incluye: intercambios de experiencias, buenas prácticas regulatorias, asistencias técnicas, discusiones de casos de los productos regulados por las partes; así como asistencia técnica para la vigilancia y control posteriores a la comercialización, controles de importación y exportación;

farmacovigilancia, tecnovigilancia, ensayos clínicos, inspecciones reguladoras y actividades de fiscalización.

3. Establecer un canal directo de comunicación entre homólogos de las diferentes áreas regulatorias.

Para lograr estos propósitos se establecerán vías de comunicación para facilitar el intercambio de información y se constituirá una comisión de seguimiento, integrada por representantes de cada instancia para consolidar los procesos de intercambio técnico.

La firma de este memorando de entendimiento se dio en el contexto de la asistencia del Director Nacional, Noe Geovanni García Iraheta, al "Encuentro Bogotá", en el que se realizó un diálogo con las autoridades reguladoras nacionales de referencia regional sobre la iniciativa para la creación de la "Agencia Reguladora de Medicamentos y Dispositivos Médicos de América Latina y el Caribe – AMLAC", con la finalidad de trabajar en la integración regional en materia sanitaria apoyando a los gobiernos a lograr la autosuficiencia sanitaria.

Argentina. Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT)

Emilce G. Vicentin,

ResearchGate, marzo 2020 (de acceso libre en español)

https://www.researchgate.net/publication/373800326_Management_process_for_the_Health_Technology_Assessment

Resumen-

En la práctica diaria, contar con la información apropiada resulta fundamental al momento de tomar decisiones y enfrentar desafíos. Para evitar dilaciones y contramarchas esta debe reunir los requisitos de objetividad, precisión y pertinencia. La toma de decisiones en el seno de las agencias regulatorias es un proceso que se lleva a cabo continuamente y pone a prueba la eficacia de su desempeño, reflejada en el resultado de sus acciones. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y

Tecnología Médica (ANMAT) es la agencia reguladora argentina que tiene como objetivo primordial salvaguardar y proteger la salud de toda su población, a través del control, fiscalización, evaluación y vigilancia de la seguridad, eficacia y calidad los productos bajo su incumbencia. A diario la administración, basándose en la mejor evidencia científica disponible, toma decisiones para cumplir con éxito su responsabilidad primaria.

Además, tiene por atribución implementar acciones de investigación para prevenir y resguardar la salud de la población. Las agencias regulatorias suelen realizar la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), que consiste en un proceso de investigación científica que transforma el problema inicial (pregunta) en resultados útiles (evidencias), demostrando ventajas para el tratamiento de enfermedades ó, por el contrario, indicar que hay más riesgos asociados a ella que beneficios y no

deberían ser usadas. ANMAT, desde el año 2016, cuenta con el Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, área en la que me desempeño como investigadora, interviniendo tanto en el proceso de gestión que involucra la búsqueda, recopilación y selección de datos y estudios, tendientes a responder a necesidades urgentes, hasta la elaboración de informes con recomendaciones sobre la seguridad y eficacia tecnologías sanitarias.

Brasil. La difusión de las políticas emitidas a la práctica: el caso de la regulación brasileña de medicamentos.

(Difusão de política na prática: o caso da regulação brasileira de medicamentos).

Sizukusa LO, Fontoura Y, Krieger M G M.

Revista de Administração Pública, 2023;57(3):e2022-0125.

<https://doi.org/10.1590/0034-761220220125> (de acceso libre en portugués)

Editado por Salud y Fármacos

Resumen

El presente estudio pretende contribuir a una mejor comprensión de los procesos de difusión de políticas, más concretamente, del proceso de difusión que influyó en la regulación de las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos en Brasil, a partir del contexto transnacional. Hicimos una investigación cualitativa para analizar el proceso de adhesión de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) al Esquema de Cooperación en las Inspección Farmacéutica (PIC/S), iniciado en 2010 y que se materializó en 2021. El proceso se vio influenciado por dos aspectos, el interés de la agencia nacional en mantener su

relevancia y los intereses de los actores que componen el Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria. Para el Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria el modelo de equivalencia y convergencia normativa del PIC/S resultó ser fundamental para la adaptación de la referencia internacional al ámbito nacional, manteniendo el sistema nacional en funcionamiento. Este proceso de difusión de políticas adquirió aún más relevancia en años recientes, cuando se amplió la convergencia normativa y se facilitó que las autoridades de salud mejoraran su eficiencia en la evaluación de las Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos.

Brasil. Anvisa aprueba nuevas normas para las etiquetas de los medicamentos.

Según la agencia, los cambios logran que la información sea más clara

(Anvisa aprova novas regras para rótulos de medicamentos. Segundo agência, mudanças deixam informações mais claras)

Agencia Brasil, 3 de agosto de 2023

<https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2023-08/anvisa-aprova-novas-regras-para-rotulos-de-medicamentos>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: mejorar el uso de medicamentos, etiquetas de medicamentos mejoradas, mejorar las etiquetas de medicamentos

El consejo de dirección de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) ha aprobado cambios a las etiquetas de los medicamentos. Según la agencia, el objetivo de los cambios es que la información sobre los medicamentos que aparece en el envase sea más clara, garantizando la seguridad del paciente y el uso correcto de los medicamentos.

En el caso de los medicamentos no sujetos a prescripción médica, la clase terapéutica y la indicación figurarán en la parte frontal del envase para que los consumidores tengan acceso rápido a esa información.

Lo mismo se hará con la cantidad total de medicamento. "Con un objetivo similar se autorizó que la cantidad total del medicamento figure en la parte frontal del envase, lo que puede ayudar a los ciudadanos a comparar el precio de los productos, sin poner en peligro la comprensión de la información

relacionada con el uso seguro del medicamento", dice una nota de ANVISA.

Según la agencia, otro cambio es el uso obligatorio de la técnica *Tall Man Lettering* (TML) -por la que parte del nombre de un medicamento se escribe en mayúsculas- en las etiquetas de los medicamentos de uso restringido en hospitales, clínicas, ambulatorios, servicios de atención domiciliaria y otras unidades de salud.

"La técnica TML es una de las herramientas que se utilizan para ayudar a minimizar los errores de medicación debidos a intercambios accidentales entre principios activos con fonética y/u ortografía similares", explica la agencia.

En relación con los medicamentos que se venden al gobierno federal, se eliminarán las frases que utilizan los términos venta con receta y se sustituirán por "Uso con receta" y "Uso con receta y receta retenida".

Anvisa aprueba una consulta pública sobre biosimilares (*Anvisa aprova consulta pública sobre medicamentos biossimilares*)
ANVISA, 28 de septiembre de 2023

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-consulta-publica-sobre-medicamentos-biossimilares>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios* 2023; 23 (4)

Tags: regulación de biosimilares, simplificar el registro de biosimilares, acceso a medicamentos baratos, *Complexo Econômico e Industrial da Saúde*, acelerar el registro de biosimilares, ANVISA

El miércoles (27 de septiembre), ANVISA aprobó una consulta pública sobre una Resolución del Consejo Colegiado de Administración (*Resolução da Diretoria Colegiada o RDC*) para modificar la regulación nacional de los medicamentos biosimilares y derogar el Capítulo V del RDC 55/2010, que prevé el registro de productos biológicos por vía de comparabilidad (biosimilares).

La propuesta pretende simplificar el proceso de desarrollo y registro de biosimilares, y ofrece la posibilidad de prescindir de pasos o estudios específicos cuando sea técnicamente viable.

Si se aprueba tras la consulta pública, esta medida podría ampliar la capacidad de desarrollar otros biosimilares para la población brasileña, reduciendo costes para los sistemas de salud y contribuyendo también a los objetivos del Complejo Económico e Industrial de la Salud (*Complexo Econômico e Industrial da Saúde* o CEIS).

Antecedentes

Primero que nada ANVISA hizo una consulta con el sector productivo, a través de la Convocatoria 15, del 7 de noviembre de 2022, con el objetivo de reunir información sobre las principales dificultades y desafíos para el desarrollo y aprobación de productos biológicos por la vía de la comparabilidad (biosimilares), permitiendo a la Agencia diagnosticar y tomar decisiones regulatorias, con vistas a mejorar el marco regulatorio brasileño.

A raíz de esto, se celebró un Diálogo Sectorial el 31 de julio de este año para discutir puntos específicos de la RDC 55/2010 que se habían identificado como posible objeto de cambios ágiles.

Tras analizar la información obtenida, se elaboró una propuesta de reglamento para cambiar la normativa vigente sobre medicamentos biosimilares, que fue remitida al Consejo Colegiado para su consideración.

Texto propuesto

La propuesta tiene como objetivo modernizar la reglamentación nacional y armonizar la discusión con el ámbito internacional, destacando la necesidad de que el sector científico hiciera algunos estudios y preparando a la ANVISA para recibir futuras solicitudes de registro. También tiene como objetivo aclarar algunos puntos mediante la mejora y actualización del texto de la RDC 55/2010, con la posibilidad de aumentar la velocidad de desarrollo y la disponibilidad de los biosimilares en el país.

Mercado actual

Brasil tiene 51 biosimilares registrados y cerca de 30 productos en espera de análisis o que ya están siendo analizados por el área técnica de ANVISA. Esto indica que el mercado brasileño podría, en breve, alcanzar el segundo lugar en número de registros, sólo por detrás de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La consulta pública estará abierta para recibir contribuciones durante 45 días.

Una vez finalizada la consulta pública, el ponente de la propuesta será el director general, Antonio Barra Torres.

Colombia. Medicamentos con registro sanitario indefinido y otros cambios clave en el Invima

El Espectador, 15 de septiembre de 2023

<https://www.elespectador.com/salud/medicamentos-con-registro-sanitario-indefinido-y-otros-cambios-clave-en-el-invima/>

El decreto 1474 del Ministerio de Salud [1] incluye algunas modificaciones importantes en los procesos de vigencias y registros sanitarios de medicamentos en el país. Además, determina nuevas obligaciones para los titulares de esos registros con el propósito de evitar cualquier eventual desabastecimiento de fármacos.

El Ministerio de Salud publicó en las últimas horas un decreto que cambia aspectos claves en relación con el registro sanitario de medicamentos, las obligaciones de las farmacéuticas cuando retiran un fármaco del comercio, y el proceso de licencias que busca agilizar el trámite en la entidad. Se trata del decreto 1474 del 8 de septiembre, firmado por el ministro de salud, Guillermo Alfonso Jaramillo.

Quizá el cambio que más ha concentrado la atención general es el que está incluido en el artículo 5. Allí se estipula que “la vigencia de los registros sanitarios de medicamentos será indefinida”. Esto no impide, agrega después la entidad, la

realización de operaciones de inspección, vigilancia y control que podrían, dado el caso, encontrar incumplimiento de las normas y las medidas a lo que eso lleve.

Para los medicamentos que a la fecha de este decreto cuenten con registro vigente (que en la regulación que se deroga era por un período de cinco años), su duración pasará a ser indefinida, “siempre y cuando mantengan las condiciones previamente aprobadas”, destaca el decreto. La decisión se toma, explica el documento en su apartado de “Consideraciones”, siguiendo lo dictado por leyes como la 2052 de 2020 que buscan “la racionalización de trámites”.

Allí se ordena que todas las entidades que otorguen licencias, autorizaciones, registros, notificaciones y/o permisos que faculten la producción, comercialización, importación, exportación (y otras acciones), procuren adoptar esquemas de vigencias indefinidas. El Invima, entonces, adopta esta decisión en atención, dice la entidad, a la necesidad de disponer de nuevas

herramientas que le permitan descongestionar los trámites, una de las críticas más recurrentes del sector.

Pero ese no es el único cambio importante que trae el decreto.

Modificaciones a los registros sanitarios

El decreto también señala que el Invima considera necesario reformar el proceso por el cual se evalúan las modificaciones a los registros sanitarios que se van pidiendo cuando estos ya están vigentes. La entidad determina entonces que cuando se trate de modificaciones o cambios de riesgo menor, estas sean efectuadas con acto administrativo de manera automática, “lo cual permite agilidad en el trámite y a la vez contar con bases de datos actualizadas”, justifica el decreto.

Esta decisión, explica la entidad, busca “fortalecer las medidas y acciones tendientes a garantizar el abastecimiento de medicamentos”. La lógica del decreto es esta: si el Invima logra monitorear y hacer un seguimiento oportuno y rápido a los incidentes o situaciones que puedan implicar una no comercialización definitiva de medicamentos, puede contar con información relevante para la toma de decisiones institucionales “en pro de garantizar la disponibilidad y acceso a los medicamentos en el mercado nacional por parte de los pacientes que los requieran para sus tratamientos”.

Dada la relevancia de estos cambios y la agilidad en el proceso que la entidad busca que signifiquen, el Invima determinó llevar a cabo un proceso de socialización del contenido de las modificaciones para todos los interesados. Durante el pasado 31 de agosto y 1 de septiembre, la entidad acordó en mesas de trabajo conjuntas desarrolladas con los gremios de industria farmacéutica y representantes de la sociedad civil un período de

transitoriedad de dos meses que permitan tal proceso de socialización y apropiación de las guías de forma previa a su entrada en vigor.

Es decir, a pesar de que el decreto ya es una realidad, hay un espacio de dos meses en donde se desarrollarán guías y socializaciones que permitirán llevar la letra a la práctica.

Se deberá informar cuando se retira un medicamento

El decreto también establece nuevas obligaciones para los titulares de registros sanitarios de medicamentos. En el artículo 18 se establece que deberán informar al Invima “aquellas situaciones o incidentes que impidan la comercialización o que lleven a una interrupción temporal o retiro definitivo del mercado local que impacte en el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales biológicos, homeopáticos y productos fitoterapéuticos”. Quienes decidan retirar de forma definitiva del mercado dichos medicamentos, deberán avisar con 6 meses de antelación.

La no comercialización temporal, se deberá notificar en un plazo no mayor a treinta 30 días a la situación o incidente asociado al caso particular. El Invima señala que con esto busca tener tiempo para adelantar “un análisis de riesgos, que permita minimizar los impactos negativos de casos por afectación o interrupción temporal de comercialización de los productos objeto de este decreto, y generar una respuesta oportuna y eficiente para evitar un eventual desabastecimiento del mercado”.

1. El decreto se encuentra disponible en este enlace

<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=219070>

México. Cofepris transforma la política regulatoria: agilidad en registro de medicamentos genéricos y biosimilares

Comunicado de prensa 105/2023.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 28 de septiembre de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-transforma-la-politica-regulatoria-agilidad-en-registro-de-medicamentos-genericos-y-biosimilares>

Se trabaja en modificar de manera integral la norma para establecer reglas claras.

- Modificación a la NOM 177 permite reconocer estudios realizados en otros países para registrar estos insumos médicos en México
- Se brindan nuevas facilidades regulatorias para mejorar y ampliar la oferta terapéutica en el país

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) implementó modificaciones a la Norma Oficial Mexicana (NOM) 177-SSA1-2013, con el fin de agilizar los registros de medicamentos genéricos y biosimilares.

Dicha norma establece los criterios para el desarrollo de pruebas clínicas con el fin de demostrar que un medicamento genérico y biosimilar tiene eficacia similar a la de un innovador.

Cofepris implementó cambios con el objetivo de eliminar obstáculos técnicos para el registro de este tipo de medicamentos

en México, pues reconoce los estudios conducidos en países con criterios iguales o superiores a los de México, con autoridades sanitarias acreditadas por la Organización Mundial de la Salud, como instancias de referencia.

En esta primera etapa, los medicamentos biosimilares aún deberán presentar los resultados de estudios realizados en el país durante la prórroga del registro sanitario debido a que aún se requiere realizar ajustes en el Reglamento de Insumos para la Salud para eliminar este requisito, en el marco de la Estrategia de Certidumbre Regulatoria para el Sector Farmacéutico.

Asimismo, se trabaja en modificar de manera integral la norma para establecer reglas claras, principalmente para la conducción de estudios clínicos enfocados en demostrar la eficacia de medicamentos biosimilares.

Estas adecuaciones impactan de forma positiva tanto a empresas de fabricación extranjera, como empresas mexicanas que adquieran licencias de fabricación y comercialización de productos farmacéuticos, pues durante el proceso de registro

serán reconocidos los estudios realizados en el país de origen, siempre y cuando sus autoridades sanitarias estén acreditadas como de referencia por la OMS.

Con esta medida, México también avanza en la instrumentación del *reliance* (proceso de armonización mediante el cual se alinea la normatividad local con estándares o requerimientos internacionales) en favor de la población, pues existen facilidades regulatorias para continuar ampliando la oferta terapéutica, tanto de medicamentos de síntesis químicas, como medicamentos biosimilares, utilizados como tratamientos de vanguardia en la atención a enfermedades como cáncer o diabetes.

Los medicamentos genéricos son fármacos que contienen el mismo principio activo, en igual cantidad y forma farmacéutica

que un medicamento innovador, pero que han sido desarrollados una vez que la patente del medicamento original ha expirado. Por otro lado, los biosimilares son medicamentos biológicos que se asemejan en calidad, seguridad y eficacia a un medicamento biológico o biotecnológico innovador.

La principal diferencia entre un medicamento genérico y un biosimilar radica en su origen y complejidad molecular. Los medicamentos genéricos suelen derivarse de sustancias químicas sintéticas, mientras los biosimilares son altamente complejos en contraste con un medicamento de síntesis química, pues provienen de organismos vivos como células o tejidos; por lo tanto, éstos deben someterse a requerimientos normativos más exigentes en cuanto a su aprobación y vigilancia después que se comercializa.

Europa y el Reino Unido

Europa. Preparar el camino hacia los ensayos clínicos coordinados en situaciones de emergencia de salud pública en la UE

(Europa. Paving the way towards coordinated clinical trials in public health emergencies in the EU)

EMA, 25 de julio de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/paving-way-towards-coordinated-clinical-trials-public-health-emergencies-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: colaboración en la investigación clínica, estudios multicéntricos para responder a pandemias, respuesta a pandemia, priorizar los ensayos clínicos en situaciones de emergencia

La EMA ha publicado un informe de una reunión de trabajo en la que se recogieron ideas y sugerencias sobre posibles acciones a nivel de la Unión Europea (UE) para mejorar la forma en que se establecen y realizan los ensayos clínicos en la UE durante las emergencias de salud pública [1]. Las acciones presentadas en el informe tienen como objetivo abordar de manera integral las barreras y los desafíos experimentados durante la pandemia de covid-19 y el brote de la viruela símica, a la hora de realizar ensayos clínicos de escala adecuada en varios estados miembros, que permitan la rápida recopilación de evidencia suficiente y de gran calidad que respalde la toma de decisiones sólidas por parte de las autoridades de salud en toda la UE.

La reunión fue organizada por el Grupo de Trabajo para Emergencias (*ETF o Emergency Task Force*) de la EMA y la Comisión Europea (CE) el 9 de junio de 2023, con la participación de las autoridades nacionales competentes, representantes de comités de ética y patrocinadores académicos.

En los debates de la reunión se hizo hincapié en la necesidad de realizar estudios de mayor envergadura en varios países europeos, acelerar el reclutamiento y presentar resultados concluyentes a pasos acelerados, durante una emergencia de salud pública. Las acciones propuestas se centran en dos áreas:

- la tramitación y autorización regulatoria de grandes ensayos clínicos multinacionales en la UE durante emergencias de salud pública. Esto incluye, por ejemplo, mejorar la coordinación entre las agencias reguladoras y los comités de ética, dentro de los estados miembros y entre ellos, acelerar la evaluación y autorización de las solicitudes de ensayos clínicos, explorar flexibilidades en la aplicación del reglamento

de ensayos clínicos y facilitar el uso del Sistema de Información de Ensayos Clínicos de la UE;

- el marco de financiación y distribución eficiente de recursos para los ensayos clínicos durante emergencias en la UE, incluyendo la creación de un Comité de Coordinación para apoyar la priorización de ensayos, la mejora de los mecanismos para identificar y clasificar compuestos prometedores, la movilización de mecanismos de financiación de la UE y sus estados miembros, y medidas para ayudar a acelerar la contratación de centros de investigación para hacer los ensayos clínicos.

Según las recomendaciones, el papel esencial del Grupo de Trabajo de Emergencias de proporcionar asesoría científica, revisiones y apoyo a grandes ensayos clínicos en situaciones de emergencia, se debería ampliar para incluir también a los comités de ética interesados, de forma voluntaria, para así hablar de los protocolos de los ensayos clínicos y coordinarlos.

Los participantes en la reunión hicieron hincapié en la necesidad de hacer que Europa sea un mejor lugar para la investigación. La Comisión Europea, la EMA y los estados miembros tendrán en cuenta las acciones propuestas a la hora de establecer un plan concreto para mejorar los ensayos clínicos durante las emergencias de salud pública en la UE. La iniciativa de aceleración de los ensayos clínicos en la UE (*Accelerating Clinical Trials in the EU*) [2], la colaboración en la UE entre la Comisión Europea, la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (*Heads of Medicines Agencies*) y la EMA —que busca transformar la forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos— impulsarán el trabajo sobre la aprobación de ensayos clínicos en emergencias de salud pública. El marco de financiación se analizará específicamente con la Comisión Europea y los estados miembros en el contexto de los esfuerzos

actuales por mejorar la coordinación de la investigación clínica financiada en la UE y con los actores internacionales.

Nota de Salud y Fármacos. Según Outsourcing, el informe comienza describiendo las grandes dificultades que enfrentó la región para iniciar los ensayos clínicos cuando surgió la pandemia. Llega a la conclusión de que el "panorama fragmentado de la investigación clínica" y la competencia por los mismos recursos y poblaciones de pacientes supusieron un importante perjuicio para la investigación.

En concreto, esto supuso un obstáculo para la generación rápida de evidencia concluyente sobre la seguridad y eficacia de las vacunas y los tratamientos. Además, la dificultad de activar redes de ensayos clínicos en todos los Estados miembro y de acceder a

la financiación oportuna fueron otras de las cuestiones que se debatieron.

Referencias

1. EMA. European Medicines Agency / Emergency Task Force and European Commission workshop on lessons learned on clinical trials in public health emergencies, 9 de junio de 2023 <https://www.ema.europa.eu/en/events/european-medicines-agency-emergency-task-force-european-commission-workshop-lessons-learned-clinical>
2. EMA. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>
3. Hargreaves Ben. EMA publishes clinical trial plan for public health emergencies. OutsourcingPharma, 27 de julio de 2023 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2023/07/27/ema-publishes-clinical-trial-plan-for-public-health-emergencies>

Para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en la Unión Europea

(Improving the transparency of clinical trials in the EU)

Rosa Castro

European Public Health Alliance, 26 de junio de 2023

<https://epha.org/improving-the-transparency-of-clinical-trials-in-the-eu/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: *European Public Health Alliance, EPHA, acelerar los ensayos clínicos, transparencia de los ensayos clínicos, reglamento de ensayos clínicos de la Unión Europea, publicar los resultados de ensayos clínicos sin tachaduras, HAI, Transparimed, EudraCT*

Los días 22 y 23 de junio de 2023, la Alianza Europea para la Salud Europea (*European Public Health Alliance* EPHA) asistió al taller de apertura de la plataforma multisectorial de la iniciativa para Acelerar los Ensayos clínicos en la Unión Europea (*Accelerating Clinical Trials in the EU*), organizada por la EMA. La Alianza también contribuyó a una sesión en la que se habló sobre "cómo garantizar que la información clave de los ensayos clínicos estuviera disponible públicamente, logrando al mismo tiempo una protección equilibrada de los intereses económicos legítimos de los patrocinadores".

Los comentarios que siguen se basan en el trabajo de algunos de nuestros miembros y socios de la Alianza Europea para la Investigación y Desarrollo Responsable y Medicamentos Asequibles (*European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines*), quienes han formulado recomendaciones para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos.

Transparencia de los ensayos clínicos en el Reglamento sobre ensayos clínicos de la Unión Europea (UE)

La transparencia de los ensayos clínicos es un pilar básico del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos (*European Clinical Trials Regulation*). El Artículo 81 (4), que regula la base de datos sobre ensayos clínicos de la UE establece que:

"La base de datos de la UE será de acceso público a menos que esté justificada la confidencialidad para la totalidad o parte de los datos e información que esta contenga, por alguno de los motivos siguientes:

1. proteger los datos personales en conformidad con el Reglamento (CE) n° 45/2001;

2. proteger la información comercial confidencial, teniendo en cuenta el estado de la autorización de comercialización del medicamento, a menos que haya un interés público primordial para su divulgación;
3. proteger la comunicación confidencial entre los estados miembros, en relación con la preparación del informe de evaluación;
4. garantizar la supervisión eficaz de la implementación de un ensayo clínico por parte de los estados miembros".

Tales excepciones deben interpretarse de forma estricta y conforme al espíritu del Reglamento. De hecho, el considerando 67 subraya que "para garantizar un nivel suficiente de transparencia en los ensayos clínicos, la base de datos de la UE debe contener toda la información relevante relativa al ensayo clínico que se envía a través del portal de la UE".

¿Cuáles son los problemas actuales de transparencia en los ensayos clínicos al aplicar el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos?

En las breves observaciones que se compartieron durante la sesión sobre la transparencia de los ensayos clínicos, la EPHA reconoció los esfuerzos y avances realizados por la Comisión Europea, la EMA y las autoridades nacionales, y acogió el debate abierto en el taller de apertura de la plataforma multisectorial. Algunas de las áreas que requieren más atención incluyen el uso de aplazamientos y la tachadura de datos (*redaction*) en los documentos clave que se publican en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS o *Clinical Trial Information System*), que es la base principal de datos sobre ensayos clínicos de la UE.

Aplazamientos y tachadura de datos (*redactions*)

Permitir que las empresas aplacen la publicación de los protocolos de los ensayos es problemático y, de hecho, el documento de orientación reconoce que: "los aplazamientos largos podrían reducir significativamente la utilidad de los datos

clínicos que se incluyen en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos".

El aplazamiento de la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos, una vez finalizados, no está incluido en el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos (se incluyó en un anexo), y contradice su propósito de mejorar la transparencia de los ensayos clínicos con el fin de beneficiar a la investigación científica, a los pacientes y a la sociedad en general.

Así lo explicaba una carta conjunta elaborada por varios pacientes, profesionales de la salud y otras ONG que trabajan en estos campos que se envió al Consejo de Administración de la EMA el año pasado, en la que se pedía al Consejo "que ordenara a la agencia que divulgaran los protocolos de los ensayos clínicos de fase II y fase III, sin ocultar información, en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos, en el momento en que se hicieran públicos los resúmenes de los resultados de los ensayos relacionados".

Y aunque ocultar cierta información puede ser preferible a los aplazamientos, como mecanismo para equilibrar la posible necesidad de proteger los intereses económicos de los patrocinadores, también se deben utilizar con cautela, como se explica en la guía:

"La aplicación de las tachaduras se debe hacer con un juicio escrupuloso. Debe tenerse en cuenta que ocultar mucha información en las versiones del documento "para publicación" iría en contra del espíritu de transparencia del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos. Hay que hacer hincapié en que los

documentos en los que se ha ocultado información tienen que seguir siendo significativos para el público, incluyendo para los posibles participantes en el ensayo y para los profesionales de la salud".

Monitorear los avances en materia de transparencia es crucial para alcanzar los objetivos del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos

En 2021, *Health Action International* (HAI) y *Transparimed* publicaron un documento en el que se analizaban los avances realizados y en el que se identificaban áreas clave para seguir mejorando el Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Una de las principales recomendaciones de este informe es integrar los indicadores sobre el desempeño en divulgar información al público en la base de datos del Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Esto permitirá que los patrocinadores supervisen su propio cumplimiento, y que el público en general (incluyendo a los pacientes y a los grupos de atención médica) supervisen el progreso e identifiquen las lagunas restantes.

De hecho, aunque desde 2014 los patrocinadores de los ensayos clínicos están obligados a publicar los resultados de algunos ensayos con medicamentos en EudraCT, como revela el Rastreador de Ensayos Clínicos de la UE (*EU Trials Tracker*), publicado en 2018, siguen existiendo enormes deficiencias de cumplimiento. Para evitarlo, el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (y también Eudamed) deberían incorporar indicadores de desempeño que visibilicen el cumplimiento (o la falta de este) a los mismos patrocinadores, así como a las partes interesadas y al público en general.

El tribunal de la UE valida el veto en la EMA a un fármaco oncológico español por decisión de expertos de un país con una fórmula rival

Clara Pinar

20 minutos, 16 de julio de 2023

<https://www.20minutos.es/noticia/5144531/0/tribunal-ue-valida-veto-ema-farmaco-oncologico-espanol-pais-remedio-rival/>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: PharmaMar, Aplidin, conflictos de interés en agencias reguladoras, XNK Therapeutics, relación entre agencias reguladoras e industria, Salmonson, Aplidin-plitidepsina

- PharmaMar denunció ante la justicia europea "conflicto de intereses" en el rechazo por parte de expertos suecos.
- Una empresa de Suecia trabajaba en ese momento en un medicamento que habría sido rival del Aplidin, contra el mieloma múltiple.
- La farmacéutica busca el apoyo de la Abogacía del Estado para volver a iniciar el proceso judicial en septiembre.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), la instancia dependiente de la Comisión Europea y una auténtica revelación para el público durante la pandemia porque a ella le correspondió la autorización de las vacunas contra la Covid, lleva años en medio de un proceso judicial que cuestiona su imparcialidad y siembra dudas sobre conflictos de intereses en su seno por presuntos intereses comerciales en Suecia. Fue activado por la compañía española PharmaMar, que en 2018 recurrió por

primera vez a la justicia europea para impugnar una decisión contraria a autorizar un tratamiento contra un tipo incurable de cáncer. Tras un primer fallo que daba la razón a la farmacéutica, la última resolución del Tribunal de Justicia de la UE, a finales de junio, respalda la acción de la EMA. Sin embargo, PharmaMar está dispuesta a recomenzar su reclamación judicial en septiembre, para lo que también intentará contar con el apoyo de la Abogacía del Estado.

En este contencioso se mezcla un exhaustivo proceso de aprobación de medicamentos por parte de un organismo sobre el que recae la decisión de permitir o denegar el uso de fármacos de todo tipo de la UE, la actividad investigadora e intereses comerciales de una compañía que denuncia una decisión injusta y calcula haber perdido unos 100 millones de euros solo en investigación y también sospechas por parte de PharmaMar de que mediaron intereses distintos a los meramente científicos en la decisión que tomó la EMA en 2018 de no autorizar Aplidin, un tratamiento avanzado de quimioterapia para tratar un tipo incurable de cáncer, el mieloma múltiple.

El caballo de batalla judicial gira en torno a la acusación de conflicto de intereses que hace la farmacéutica española acerca del hecho de que uno de los dos de los expertos de la EMA que tomaron la decisión de no autorizar su tratamiento oncológico trabajaban en ese momento, en 2016, para un instituto científico de Suecia que, a su vez, asesoraba a una farmacéutica de ese país que trabajaba en un medicamento similar. El Tribunal de la UE primero consideró que sí y a finales de junio, que no, en la resolución a un recurso planteado con esa primera sentencia. La compañía española insiste en estos expertos actuaron motivados por intereses comerciales de su competidora sueca y de momento no da por terminado el litigio.

Informes positivos

Todo empezó en 2016, cuando PharmaMar pidió a la EMA que evaluara su fármaco Aplidin, una quimioterapia para cuarta línea de tratamiento -es decir, para después de agotar tratamientos para tres fases previas- contra el mieloma múltiple. Sus ensayos clínicos habían constatado que mejoraba la mediana de supervivencia en un 60% y que el riesgo de recaída se reducía en un 39%.

Para hacer la evaluación, la EMA siguió el procedimiento establecido y su Comité de Medicinas de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) designó a un ponente y un co-ponente -un experto español y belga-, que emitieron informe favorable tanto por su eficacia como por su seguridad. Sin embargo, un año más tarde, en diciembre de 2017 y por causas que PharmaMar sigue sin explicarse, la EMA denegó el visto bueno del fármaco, sin el que no podía comercializarse en la UE. Solo aplicarse como medicamento compasivo -de último recurso y teniendo que ser autorizado caso por caso- que, es algo que, a pesar de todo se está haciendo en la actualidad. También se comercializa en Australia, donde este fármaco fue aprobado en diciembre de 2018, en pleno proceso en la UE.

Expertos y farmacéutica sueca

La farmacéutica denuncia que es la primera vez que, con un informe favorable, la EMA rechazaba un fármaco y tras este primer 'no' pidió que se reexaminara el dossier. En esta segunda fase es donde la compañía denuncia el conflicto de intereses, centrado en la actividad laboral de dos expertos originarios de Suecia, uno de los países nórdicos que tienen un importante peso en la evaluación de tratamientos oncológicos dentro de la EMA. Según la recopilación de datos realizada por PharmaMar, entre 1995 y 2015, expertos nórdicos examinaron el 50% de los fármacos oncológicos. Los expertos son particularmente suecos, como Tomas Salmonson, quien en el momento en que empezó el contencioso presidía el CHMP, el órgano responsable de autorizar el fármaco.

Para la revisión que reclamó PharmaMar, la EMA volvió a designar dos expertos, uno de los cuales también de nacionalidad sueca, que es el primero que rechaza la autorización, en enero de 2018. Otros dos suecos entran a continuación en escena, cuando PharmaMar pide otro comité de expertos, que estará formado por otros dos científicos, que también informan en contra del Aplidin. A pesar de las sospechas que genera en la compañía tanta presencia de expertos del mismo país, la acusación de conflicto de intereses se dirige solo contra ellos dos. Trabajan para el Instituto Karolinska, una reputada institución universitaria médica con sede cerca de Estocolmo,

que en su forma podría compararse con el Instituto de Salud Carlos III en España. También rechazaron el medicamento y en marzo de 2018 la EMA vuelve a decidir su no autorización.

PharmaMar denuncia que -como dice haber comprobado con una simple búsqueda en LinkedIn- uno de ellos también trabaja en esos momentos en el desarrollo que está haciendo la farmacéutica sueca XNK Therapeutics de un medicamento competidor de Aplidin. Considera que esta cuestión -el vínculo entre uno de los expertos y una farmacéutica, no con el hospital universitario para el investiga- no se ha dirimido correctamente de momento en los tribunales.

A este fármaco de XNK Therapeutics, PharmaMar le perdió la pista en los ensayos de fase II, pero el vínculo que establece entre este y los expertos que trabajaban en su desarrollo y asesoraron a la EMA en contra del Aplidin está en el origen del recurso que plantea la compañía española en octubre de 2018 ante la Corte General de la UE, una de las instancias del Tribunal de Justicia de la UE a la que pueden dirigirse ciudadanos o empresas si se consideran perjudicados por una decisión de europea. En este caso, de la Comisión Europea, que ratificó la no autorización de Aplidin por parte de la EMA. Dos años después la Corte da la razón a PharmaMar al considerar que el proceso no ofrecía garantías suficientes para excluir la duda legítima en cuanto a una eventual falta de imparcialidad de los expertos, uno de los cuales vinculado a la empresa XNK Therapeutics. En una sentencia de octubre de 2020, el Tribunal General instó a "anular" la decisión de la Comisión Europea "por la que se deniega la autorización (...) de la comercialización del medicamento para uso humano Aplidin-plitidepsina". Este fallo significó la anulación de la EMA de no autorizar el fármaco de PharmaMar y además la Corte General condenaba a la Comisión a pagar las costas del proceso.

Sin embargo, el contencioso no terminó con este fallo, que no impidió que continuara el reguero de lo que PharmaMar considera acontecimientos 'sospechosos'. La Comisión Europea -contra la que, en última instancia, se dirigía el fallo- lo dejó estar y no recurrió la sentencia. Sí lo hicieron casi un año después -en octubre de 2021- dos países, Alemania y Estonia. Un experto alemán acababa de suceder al sueco Salmonson a la cabeza del CHMP y la compañía española cree la intención era lavar el nombre de la EMA y alejarla de cualquier acusación de conflicto de intereses.

El último capítulo de esta historia -de momento- llegó hace unas semanas, cuando a finales de junio el Tribunal de Justicia de la UE falló a favor del recurso de Alemania y Estonia y rechazó el conflicto de intereses al llegar a la conclusión de que la Corte General "incurrió en un error de Derecho" al equiparar a los expertos de un hospital universitario como el Instituto Karolinska con empleados de una compañía farmacéutica, justo lo que PharmaMar alegaba en al menos uno de los casos. En ese último fallo, el Tribunal cree que considerar que todo el personal de un hospital universitario está empleado por una compañía farmacéutica es contrario al Derecho de la UE. Y que "excluir a los expertos de los hospitales universitarios de la participación en los dictámenes científicos por el hecho de que ese hospital disponga de una o varias entidades que puedan constituir compañías farmacéuticas podría provocar una escasez de expertos que posean amplios conocimientos médicos, en

particular en materia de medicamentos huérfanos y de medicamentos innovadores", según informó en una nota hace unos días.

La EMA acogió con satisfacción este último fallo, que "expresa un apoyo claro al enfoque de la EMA para asegurar la independencia e imparcialidad de sus expertos científicos", indicó a pregunta de este periódico sobre la acusación de conflicto de interés.

Persisten las sospechas

Para PharmaMar, las sospechas sobre los presuntos intereses de uno de los expertos suecos con la industria farmacéutica de su país persisten y está decidida a continuar con un proceso en el que hasta ahora ha llamado, sin éxito, a las puertas de la Agencia Española del Medicamento -la contraparte española de la EMA- y a la Representación Permanente de España ante la UE, en

Bruselas. También llamó a las puertas del Parlamento Europeo, donde el eurodiputado socialista Nicolás González -entonces miembro de la Comisión de Salud Pública- planteó una pregunta a la Comisión Europea si pensaba tomar alguna medida en favor de la transparencia en la toma de decisiones de la EMA para asegurar que no haya más conflictos de interés. También, si podía explicar por qué Estonia, Alemania y después también Países Bajos -adonde se mudó la sede de la EMA desde el Reino Unido después del Brexit- recurrieron la sentencia de la Corte General, que había dado la razón a PharmaMar.

La respuesta de la Comisión fue que no podía hacer ningún comentario sobre una cuestión que todavía se estaba juzgando. El fallo llegó hace unas semanas, en contra de los intereses de la compañía española pero sin cerrar el caso. En su lugar, lo devolvía a la Corte General, donde PharmaMar tiene previsto reiniciar todo el proceso a partir de septiembre.

Revisión de los estudios que evalúan la eficacia de las medidas de minimización de riesgos evaluadas por la Agencia Europea de Medicamentos entre 2016 y 2021 (*Review of studies evaluating effectiveness of risk minimization measures assessed by the European Medicines Agency between 2016 and 2021*)

Grupstra RJ, Goedecke T, Scheffers J, Strassmann V, Gardarsdottir H.
Clin Pharmacol Ther. 2023 Aug 27. doi: 10.1002/cpt.3034.

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.3034> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: evaluación de programas de gestión de riesgo de los medicamentos, agencias reguladoras y minimización del riesgo de los medicamentos, estudios de seguridad de medicamentos

Resumen

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) supervisa el uso seguro y eficaz de los medicamentos durante todo el ciclo de vida del producto mediante, por ejemplo, el control de la aplicación de medidas de minimización de riesgos (MMR). La información disponible sobre los factores asociados a la eficacia de las MMR es limitada. Este estudio revisa los estudios de seguridad posteriores a la autorización (SPA) que evalúan la eficacia de las MMR evaluadas por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) entre 2016 y 2021. Los informes de evaluación de estudios de SPA finalizados por el PRAC entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021 se obtuvieron de bases de datos que la EMA no ha hecho públicas, y se extrajeron las características de los estudios de SPA.

De los 93 SPA incluidos, el 62,4% tenía como objetivo medir la concienciación, el conocimiento y el comportamiento de los

profesionales de la salud en relación con las MMR. El 67,7% de los 93 SPA utilizaron datos primarios, el 24,7% fuentes de datos secundarias y el 7,5% ambas. La mayoría de los estudios tuvieron un diseño transversal (77,4%), seguido del de cohorte (29,0%). Casi el 40% de los PASS incluidos no llegó a una conclusión sobre la eficacia de la aplicación de MMR. Del 60% que llegó a una conclusión, en el 82,1% se consideró eficaz. Al estratificar según los resultados de (MMR eficaz), MMR ineficaz y ninguna conclusión sobre la eficacia de las MMR) sólo se detectaron pequeñas diferencias en las características de los estudios de SPA.

En conclusión, 4 de cada 10 los estudios de SPA que evaluaron el impacto de las MMR no llegaron a una conclusión sobre su eficacia. No se encontraron diferencias claras en las características de los estudios de SPA en relación con sus resultados, lo que indica que se necesita más investigación para comprender mejor las razones por las que los estudios de SPA no son concluyentes.

Consentimiento simplificado en los ensayos aleatorios por conglomerados: el nuevo Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE no proporciona orientación suficiente

(*Simplified consent in cluster randomised trials: The new EU Clinical Trials Regulation does not provide sufficient guidance*)

Goldstein C E, van der Graaf R.

BMJ 2023;382:e075773 doi:10.1136/bmj-2023-075773

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)*

Tags: consentimiento informado simplificado, ensayos clínicos por conglomerados, reglamento europeo de ensayos clínicos

Mensajes importantes

- El nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos de la Unión Europea exige el uso del "consentimiento simplificado" para

todos los ensayos aleatorizados por conglomerados, pero no está claro cómo se debe interpretar.

- La ambigüedad del consentimiento simplificado puede hacer que los comités de ética promuevan y aprueben inapropiadamente protocolos que utilizan el consentimiento por exclusión voluntaria en los ensayos aleatorizados por conglomerados que evalúan medicamentos.

- Se deben aclarar los criterios de evaluación para que un comité de ética acepte el consentimiento simplificado, a fin de garantizar la protección ética adecuada de los participantes en los ensayos aleatorizados por conglomerados.

Reino Unido: El nuevo programa de notificación simplificada para ensayos clínicos de bajo riesgo marca el inicio de la reforma del reglamento de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta Agencia procesará los ensayos clínicos de menor riesgo en menos de 14 días.

(New streamlined notification scheme for lowest-risk clinical trials marks start of MHRA overhaul of regulation. The scheme will see the lowest-risk clinical trials processed by the MHRA in less than 14 days.

Comunicado de Prensa

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de octubre de 2023

<https://www.gov.uk/government/news/new-streamlined-notification-scheme-for-lowest-risk-clinical-trials-marks-start-of-mhra-overhaul-of-regulation>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: MHRA, revisión acelerada de ensayos clínicos, ensayos clínicos de bajo riesgo, promover la investigación clínica en el Reino Unido

Los pacientes británicos, el sistema de salud y el sector de las ciencias de la vida se beneficiarán de un nuevo programa que reducirá en más del 50% el tiempo que tarda la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA) en aprobar los ensayos clínicos de menor riesgo.

El plan se basa en lo que se expuso en la consulta sobre ensayos clínicos de la MHRA, que recibió el respaldo del 74% de los participantes. Constituye una parte importante de la renovación del reglamento de ensayos clínicos, que apoya la ambición del Gobierno de que el Reino Unido sea uno de los países del mundo donde mejor se lleve a cabo la investigación clínica, tanto para los pacientes como para los investigadores.

La MHRA procesará las solicitudes iniciales de los ensayos clínicos de fase 3 y 4 de menor riesgo en un plazo de 14 días en lugar de los 30 días reglamentarios, siempre que el patrocinador pueda demostrar que el ensayo cumple con los criterios de la MHRA, incluyendo la confirmación de que no existen problemas de seguridad con el medicamento investigado.

Se espera que alrededor del 20% de las solicitudes iniciales de ensayos clínicos en el Reino Unido sean elegibles para el programa. Las solicitudes de modificación de ensayos clínicos no serán elegibles.

En palabras de la Dra. June Raine, directora ejecutiva de la MHRA: "Nos complace introducir este nuevo sistema simplificado de ensayos clínicos. La regulación de los ensayos clínicos debe ser flexible y proporcional al riesgo, de modo que los requisitos regulatorios se adapten al riesgo que presente un ensayo.

"Nuestro nuevo sistema de notificación es exactamente eso. Reducirá el tiempo que se necesita para poner en marcha los ensayos clínicos de menor riesgo, sin perjudicar la seguridad de

los pacientes. Esto contribuirá a que los pacientes británicos tengan un acceso más rápido a los medicamentos que se están estudiando y que pueden salvarles la vida.

"Nuestro mensaje a todos los patrocinadores de ensayos clínicos es que ahora lo mejor para todos es utilizar el nuevo sistema para todos los ensayos elegibles".

La Dra. Janet Messer, directora de aprobación de la Autoridad de Investigación en Salud, ha declarado: "Estamos encantados de apoyar a la MHRA con este nuevo plan: "Es para nosotros un placer apoyar a la MHRA con este nuevo programa. La revisión combinada ya ha reducido el tiempo necesario para revisar los ensayos clínicos a la mitad de lo que se tardaba hace cinco años, y estamos deseosos de explorar cómo el servicio acelerado de ética de la investigación en el Reino Unido puede complementar al nuevo sistema de notificación, para acelerar aún más la investigación social y de salud de gran calidad".

"Esperamos con interés los comentarios de la comunidad investigadora para asegurarnos de que juntos seguiremos facilitando una investigación en la que la gente pueda confiar".

Steve Bates, Oficial de la Orden del Imperio Británico, y director ejecutivo de la Asociación de Bioindustria (BIA), declaró: "Es estupendo que se haya puesto en marcha este proceso simplificado para los ensayos de menor riesgo en fase avanzada, que la Dra. Raine mencionó en la Conferencia de la BIA sobre el futuro de la regulación en el Reino Unido celebrada la semana pasada. Esta es otra medida de la agencia para acelerar la aprobación de ensayos clínicos y ofrecer un servicio oportuno y eficaz al sector de las ciencias de la vida".

El dictamen de un comité de ética de la investigación seguirá siendo un requisito para los ensayos elegibles

Los criterios de la MHRA para el programa han sido revisados y respaldados por el comité consultivo de expertos científicos independientes del gobierno, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Commission on Human Medicines*), el Grupo Consultivo de Expertos en Ensayos Clínicos, Productos

Biológicos y Vacunas (*Clinical Trials, Biologicals and Vaccines Expert Advisory Group*) y representantes de asociaciones comerciales, la industria y el mundo académico, que recientemente han ayudado a respaldar la prestación de servicios en ensayos clínicos e investigaciones, garantizando que las intervenciones de la MHRA sean sólidas y que la prestación cumpla las expectativas.

Los criterios para la notificación de ensayos clínicos se mantendrán en revisión continua y pueden estar sujetos a cambios si existe evidencia que apoye la necesidad de realizarlos, incluyendo la posibilidad de ampliar el programa a algunos ensayos clínicos de riesgo medio.

Nota de Salud y Fármacos. Según Pharmaphorum [1] Para que un ensayo de fase 3 sea elegible, el protocolo ya debería haber sido aprobado en EE UU o la UE, seguir un estudio de fase 3 anterior con el mismo fármaco aprobado por la MHRA en los dos años anteriores (siempre que se cumplan otras condiciones),

o involucrar un medicamento autorizado y utilizado en el Reino Unido, la UE o EE UU.

Para los estudios de fase 4, el medicamento en estudio debe tener licencia y usarse de acuerdo con su indicación aprobada en el Reino Unido, la UE o EE UU y no tener otras preocupaciones de seguridad, como una suspensión clínica de otros estudios en curso.

La medida se produce después de que una revisión independiente del sector de ensayos clínicos comerciales del Reino Unido, encargada a raíz de un informe de la industria que encontró una disminución del 41% en el inicio de nuevos estudios entre 2017 y 2021, identificara una larga lista de recomendaciones para revertir la tendencia.

Referencia

1. Phil Taylor. MHRA pledges two-week review for low-risk clinical trials Pharmaphorum, 12 de octubre de 2023 <https://pharmaphorum.com/news/mhra-pledges-two-week-review-low-risk-clinical-trials>

Canadá y EE UU

Valor terapéutico de los nuevos medicamentos que no se presentaron a Health Canada 2014-2021: Estudio transversal. (*Therapeutic value of new medicines not submitted to Health Canada 2014-2021: Cross-sectional study*)

Lexchin J.

Health Policy. 2023 Oct;136:104901. doi: 10.1016/j.healthpol.2023.104901.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168851023001860?via%3Dihub> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: políticas de control de precios, registro de medicamentos en Canadá, solicitudes de registro de medicamentos en Canadá, comercialización de medicamentos de alto impacto terapéutico en Canadá, *Health Canada*

Resumen

Objetivos: Analizar si tras el anuncio de cambios regulatorios para reducir los precios de los medicamentos en diciembre de 2017, ha habido un cambio en el número de nuevos medicamentos terapéuticamente importantes que no se introducen en el mercado canadiense.

Métodos: Se compiló una lista de medicamentos aprobados por la FDA entre 2014-2021 cuya solicitud de permiso de comercialización no fue presentada a *Health Canada*. El valor terapéutico de estos medicamentos se estableció en base a las evaluaciones realizadas por dos fuentes independientes. Si no se disponía de ninguna evaluación, se determinó su posible valor terapéutico en función de la presencia de una o más de tres

características del medicamento. Se utilizaron series temporales interrumpidas para determinar si se producían cambios en las solicitudes de comercialización de nuevos medicamentos, y de los nuevos medicamentos de importancia terapéutica.

Resultados: La FDA aprobó 364 medicamentos nuevos, de los cuales 116 (31,9%) no se presentaron a *Health Canada*. Hubo una disminución en el número anual general de presentaciones, pero eso no se asoció con el anuncio de finales de 2017. No hubo cambios en la presentación de nuevos medicamentos terapéuticamente importantes como porcentaje de todos los medicamentos no comercializados en Canadá, pero hubo una disminución en el número absoluto.

Conclusiones: El número de medicamentos terapéuticamente importantes que no se comercializan en Canadá va en aumento, pero eso no tienen nada que ver con las propuestas para reformar los precios.

Declaración de la Comisión Federal de Comercio sobre la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja por parte de los fabricantes de medicamentos de marca

(Federal Trade Commission Statement Concerning Brand Drug Manufacturers' Improper Listing of Patents in the Orange Book)
Comisión Federal de Comercio, 14 de septiembre de 2023

<https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2023/09/ftc-issues-policy-statement-brand-pharmaceutical-manufacturers-improper-listing-patents-food-drug>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual 2023; 26 (4)*

Tags: agencias reguladoras y patentes, verificar patentes antes de aprobar un medicamento, Hatch-Waxman, patentes fraudulentas, proteger las patentes, engaño de la industria, tácticas para atrasar la comercialización de genéricos

La Declaración está disponible en:

https://www.ftc.gov/system/files/ftc_gov/pdf/p239900orangebookpolicystatement092023.pdf

I. Introducción

Los fabricantes de medicamentos de marca podrían estar perjudicando a la competencia de los genéricos mediante la inclusión indebida de patentes en la lista de Medicamentos Aprobados con Evaluación de Equivalencia Terapéutica de la FDA, conocida como el "Libro Naranja" [1].

La competencia de los medicamentos genéricos con los medicamentos de marca se traduce en precios más bajos, un mayor acceso y en un importante ahorro para los consumidores y el sistema de salud. La Ley Hatch-Waxman y la normativa de la FDA establecen los criterios para incluir patentes en el Libro Naranja [2]. El Libro Naranja sirve para advertir a las empresas de genéricos sobre determinados tipos de patentes que las empresas de marca afirman que cubren su producto. Las patentes incluidas en el Libro Naranja deben reivindicar el medicamento de referencia o su método de utilización. Al incluir las patentes en la lista, los fabricantes de medicamentos de marca pueden obtener una suspensión de 30 meses de la aprobación, por parte de la FDA, de las solicitudes de medicamentos genéricos, independientemente de si un tribunal decide finalmente que la patente en cuestión es válida o ha sido infringida por el producto competidor.

Los fabricantes de medicamentos de marca deben garantizar que sus patentes estén debidamente registradas. Sin embargo, algunos de ellos han presentado patentes para su inclusión en el Libro Naranja que no reivindican ni el medicamento de referencia ni su método de utilización. Cuando los fabricantes de medicamentos de marca abusan de los procesos reguladores establecidos por el Congreso para promover la competencia de los medicamentos genéricos, el resultado puede ser un aumento de su coste y una disminución del acceso a los medicamentos de venta con receta.

El objetivo de esta declaración de política [3] es advertir a los participantes en el mercado de que la Comisión Federal de Comercio (FTC, por sus siglas en inglés) estudiará los listados indebidos que aparezcan en el Libro Naranja para determinar si constituyen métodos desleales de competencia en violación de la Sección 5 de la Ley de la Comisión Federal de Comercio [4].

II. Antecedentes legales y regulatorios

En 1984, el Congreso aprobó la Ley Hatch-Waxman [5] para fomentar la competencia de los medicamentos genéricos, estableciendo una vía reglamentaria abreviada para la rápida aprobación de medicamentos genéricos equivalentes mediante la

presentación de una solicitud abreviada de nuevo medicamento ("ANDA", *Abbreviated New Drug Application*) [6]. Alternativamente, una empresa que desee comercializar una versión modificada ("de continuación") de un medicamento de marca existente -como con una "nueva indicación o nueva forma farmacéutica"- puede presentar una solicitud de conformidad con la Sección 505(b)(2) [7].

Como parte del marco regulatorio establecido por la ley Hatch-Waxman, los fabricantes de medicamentos de marca están obligados a presentar a la FDA información sobre determinados tipos de patentes que cubren los productos descritos en su solicitud de comercialización del nuevo medicamento ("NDA", *New Drug Application*). "El objetivo de incluir una patente en el Libro Naranja es advertir a los posibles fabricantes de genéricos de que la marca considera que la patente cubre su medicamento" [8]. La lista de patentes del Libro Naranja es el mecanismo legal para identificar y potencialmente resolver determinados litigios sobre patentes mientras las solicitudes 505(b)(2) [9] y ANDA están siendo revisadas por la FDA.

En virtud de 21 U.S.C. § 355, modificado por la Ley de Transparencia del Libro Naranja de 2020 [10], los fabricantes de marca deben presentar para su inclusión en la lista una patente que:

- (I) reivindique el medicamento para el que el solicitante presentó la solicitud y sea una patente de sustancia farmacológica (principio activo) o una patente de producto farmacológico (formulación o composición); o bien
- (II) reivindique un método de utilización del medicamento para el que se solicita o se ha concedido el permiso de comercialización [11].

"No se presentará información sobre patentes que no sea del tipo exigido en la subsección (b)(1)(A)(viii). . . "[12].

Una empresa farmacéutica que pretenda comercializar una versión genérica o de continuación de un medicamento de marca para el que existan patentes incluidas en el Libro Naranja debe presentar un "certificado" para cada patente incluida en la lista "que reivindique el medicamento incluido en la lista... o que reivindique el modo de uso del medicamento incluido en la lista para el que el solicitante solicita la aprobación" [13]. Si las patentes enumeradas en el Libro Naranja no han caducado, la empresa de genéricos puede presentar un certificado "párrafo IV" en la que declare que en opinión de la empresa de genéricos la patente de la empresa de marca "no es válida o no será infringida por la fabricación, uso o venta del nuevo medicamento para el que se presenta la solicitud [14]". Por lo general, una certificación del párrafo IV otorga a la empresa de marca el derecho inmediato a interponer una demanda por infracción [15] que, si se hace a tiempo, suele dar lugar a que la FDA otorgue

una suspensión automática de 30 meses para cualquier aprobación de la solicitud ANDA o 505(b)(2) de la empresa de genéricos [16].

Los titulares de NDA [17] son responsables de garantizar que la información sobre patentes del Libro Naranja sea coherente con los requisitos de inclusión en 21 C.F.R. § 314.53, y la subsección (c)(2)(ii)(R) exige que la persona que presenta la información sobre patentes certifique bajo pena de perjurio que la presentación cumple con esta normativa [18].

III. La inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja puede perjudicar las condiciones de competencia en los mercados farmacéuticos

El hecho de que los fabricantes de marcas incluyan en el Libro Naranja patentes que no cumplen los criterios legales de inclusión socava el proceso competitivo y puede constituir un método desleal de competencia que infringe el Artículo 5 de la Ley FTC.

Los listados indebidos del Libro Naranja podrían haber desempeñado un papel en la distorsión de los mercados farmacéuticos durante décadas. La Corte Suprema ha dicho que hay evidencia de que algunas empresas de medicamentos de marca se aprovechaban del proceso de inclusión en el Libro Naranja "para impedir o retrasar la comercialización de medicamentos genéricos" [desde finales de la década de 1990 [19]. La FTC analizó el posible efecto anticompetitivo de las inclusiones indebidas en el Libro Naranja como parte de un estudio realizado en 2002, en el que identificó numerosos casos en los que la suspensión de 30 meses se utilizaba para bloquear la competencia [20]. Ese mismo año, la FTC acusó a Biovail Corporation, entre otras cosas, de incluir indebidamente una patente en el Libro Naranja para bloquear la competencia de genéricos, infringiendo así la Ley de la FTC [21]. A lo largo de los años, la FTC ha presentado escritos *amicus curiae* en litigios privados relacionados con los efectos anticompetitivos de la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja, incluyendo más recientemente el caso Jazz Pharms, Inc. contra Avadel CNS Pharms [22].

La inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja puede desincentivar las inversiones en el desarrollo de un producto competidor y aumentar el riesgo de retraso en la entrada de productos genéricos y de continuación, reduciendo el acceso de los pacientes a medicamentos de venta con receta más asequibles y aumentando los costes para el sistema de salud. Dados los enormes márgenes de beneficio de muchos medicamentos de marca, incluso pequeños retrasos en la competencia de genéricos pueden generar sustanciales beneficios adicionales para las empresas de marca a expensas de los pacientes.

En el marco de la Ley Hatch-Waxman, el Congreso estableció un cuidadoso equilibrio entre la preservación de los incentivos financieros para el desarrollo de medicamentos innovadores y la aceleración de la disponibilidad de genéricos de continuación más baratos [23]. Cuando las empresas de marca incluyen indebidamente en el Libro Naranja patentes que no cumplen los criterios legales, se socavan los objetivos competitivos del Congreso y se corre el riesgo de perjudicar significativamente a los pacientes.

Al incluir indebidamente una patente en el Libro Naranja y presentar a tiempo una demanda por infracción, una marca puede confiar en la suspensión automática y bloquear el proceso de aprobación de un medicamento competidor por la FDA, generalmente durante 30 meses, independientemente de la validez o el alcance de la patente y de si la patente cumple los criterios legales de inclusión en el Libro Naranja.

Como resultado, una empresa de genéricos con un producto competidor que enfrente una demanda por infracción basada en una patente que se incluyó indebidamente en el Libro Naranja no puede lanzar su producto porque la suspensión automática impediría que la FDA concediera el permiso para comercializar el producto. Los pacientes sufren porque se les priva de la posibilidad de elegir entre productos competidores y pueden verse obligados a pagar precios inflados [24].

IV. La FTC exigirá que las empresas y los particulares que sigan inscribiendo indebidamente patentes en el Libro Naranja cumplan la ley. La FTC tiene la intención de utilizar toda su autoridad legal para proteger a los pacientes y a los pagadores, incluyendo a Medicare y Medicaid, de las prácticas empresariales que tienden a afectar negativamente las condiciones de competencia. Esto incluye emprender acciones contra empresas y particulares que incluyan indebidamente en el Libro Naranja patentes que no cumplan los criterios legales de inclusión.

La inclusión de patentes que no cumplan los criterios legales de inclusión en el Libro Naranja puede ser un método de competencia desleal que infrinja la Sección 5 de la Ley FTC [25]. En primer lugar, la Comisión considera que la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja es una forma de competir. Lo realiza un fabricante de medicamentos de marca y no es una condición inherente al mercado [26].

En segundo lugar, la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja puede ser desleal porque no es una competencia basada en la calidad o el precio del medicamento, y tiende a afectar negativamente las condiciones de competencia al impedir las oportunidades de competir de los rivales genéricos, limitando así las opciones del consumidor [27]. Además, el reconocimiento de que la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja puede ser un método de competencia desleal es coherente con el uso que históricamente ha hecho la FTC de la Sección 5, que ha alcanzado "conductas que dan lugar a pruebas directas de daño, o probable daño a la competencia, que no se basan en la definición del mercado" [28]. En consecuencia, la FTC tiene la intención de estudiar si las empresas de medicamentos de marca y las personas responsables están incluyendo patentes indebidamente en el Libro Naranja, violando así la Sección 5.

La inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja también puede constituir un monopolio ilegal. La monopolización requiere evidencia de "adquisición o mantenimiento deliberados del poder [monopolístico], a diferencia del crecimiento o el desarrollo como consecuencia de un producto superior, de la perspicacia empresarial o de un accidente histórico" [29]. Esto requiere evidencia de que "el demandado ha incurrido en una conducta indebida que tiene o puede tener el efecto de controlar los precios o excluir a la competencia" [30] y los tribunales han reconocido que "el demandado ha incurrido en una conducta

indebida que tiene o puede tener el efecto de controlar los precios o excluir a la competencia".

En consecuencia, la inclusión indebida de patentes en el Libro Naranja también puede ser objeto de análisis por parte de las autoridades gubernamentales y privadas en el marco de una teoría de monopolización. Además, la FTC también puede analizar el historial de una empresa de incluir indebidamente patentes durante la revisión de fusiones [32].

Las personas que presenten o provoquen la presentación de listados de patentes indebidas en el Libro Naranja, incluidas aquellas que certifiquen el cumplimiento en virtud de 21 C.F.R. § 314.53(c)(2)(ii)(R), pueden ser consideradas individualmente responsables [33]. Además, si la FTC detecta certificaciones falsas presentadas en virtud de 21 C.F.R. § 314.53(c)(2)(ii)(R) que puedan constituir una posible infracción penal por hacer declaraciones falsas [34], la Comisión puede remitir dichos casos al Departamento de Justicia de EE UU para que se haga una investigación más exhaustiva.

Los titulares de NDA se deben asegurar de que la información que se ha presentado sobre patentes cumple todos los requisitos del Libro Naranja que son aplicables en virtud de la ley. En consecuencia, los titulares de NDA que actualmente tienen patentes incluidas en el Libro Naranja se deben asegurar de que dichas listas cumplen con la ley y deben retirar inmediatamente cualquier patente que no cumpla con los requisitos de inclusión. Si no se retiran inmediatamente las patentes incorrectamente incluidas en el Libro Naranja, se puede incurrir en responsabilidad legal en virtud de la Ley de la FTC. La FTC también puede impugnar los listados de patentes a través del proceso de la FDA establecido en 21 C.F.R.314.53(f)(1), que permite que cualquier persona interesada solicite la corrección de la información sobre patentes publicada en el Libro Naranja.

Las patentes que figuran indebidamente en el Libro Naranja pueden socavar significativamente la competencia leal y perjudicar al público estadounidense. La FTC seguirá utilizando todas sus herramientas para poner fin a las prácticas comerciales ilegales que contribuyen a elevar los precios de los medicamentos.

Referencias

1. The Orange Book is the FDA's official source for listing prescription (and nonprescription) drug products approved in an application under Section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ("FDCA"), codified at 21 U.S.C. §301, *et seq.*, related patent and exclusivity information, and other important information including therapeutic equivalence.
2. 21 U.S.C. §§ 355(b)(1)(A)(viii), 355(c)(2); 21 C.F.R. § 314.53(b)(1).
3. This Policy Statement does not confer any rights on any person and does not operate to bind the FTC or the public. In any enforcement action, the Commission must prove the challenged act or practice violates one or more existing statutory or regulatory requirements. In addition, this Policy Statement does not preempt federal, state, or local laws. Compliance with those laws, however, will not necessarily preclude Commission law enforcement action under the FTC Act or other statutes. Pursuant to the Congressional Review Act (5 U.S.C. § 801 *et seq.*), the Office of Information and Regulatory Affairs designated this Policy Statement as not a "major rule," as defined by 5 U.S.C. § 804(2).
4. Although this statement focuses on unfair methods of competition, the Commission may also investigate such conduct under the

- Commission's authority to prevent unfair or deceptive acts or practices. *See* 15 U.S.C. §§ 45(a), (n).
5. Pub. L. No. 98-417, 98 Stat. 1585 (1984). *See also* H.R. REP. NO. 98-857, at 14–15 (1984), reprinted in 1984 U.S.C.A.N. 2647, 2647–48.
 6. *See* 21 U.S.C. § 355(j)(2)(A)(iv).
 7. *Fed. Trade Comm'n v. AbbVie Inc.*, 976 F.3d 327, 339 (3d Cir. 2020) (discussing 21 U.S.C. § 355(b)(2)). Like an ANDA applicant, a 505(b)(2) applicant can rely on the FDA's finding of safety and effectiveness for the brand drug product and need only "produce some data, including whatever 'information [is] needed to support the modification(s).'" *Id.* (quoting 21 C.F.R. § 314.54(a)).
 8. *In re Restasis (Cyclosporine Ophthalmic Emulsion) Antitrust Litig.*, 333 F. Supp. 3d 135, 149 (E.D.N.Y. 2018).
 9. As used herein, "505(b)(2)" refers to Section 505(b)(2) of the FDCA, codified at 21 U.S.C. § 355(b)(2).
 10. Pub. L. No. 116-290, 134 Stat. 4889 (2021).
 11. 21 U.S.C. § 355(b)(1)(A)(viii). *See also* 21 U.S.C. §§ 355(c)(2), 21 C.F.R. § 314.53 (submission of patent information). Only the patent information submitted under section §355(c)(2) is listed in the Orange Book. A patent that is identified as claiming a method of using such drug shall be filed pursuant to section §355(c)(2) for listing in the Orange Book only if the patent claims a method of use approved in the application.
 12. 21 U.S.C. § 355(c)(2).
 13. *Id.* at § 355(j)(2)(A)(vii).
 14. *Id.* at § 355(j)(2)(A)(vii)(IV). If the generic is not contending the patents are invalid or not infringed, it would simply file a "paragraph III" certification signifying it will wait to come to market until patent expiry. *Id.*
 15. There is no right to file an infringement suit in response to a paragraph IV certification if the patent was obtained by fraud on the United States Patent and Trademark Office or if the infringement suit would be objectively baseless. *See, e.g., AbbVie Inc.*, 976 F.3d at 361 ("[W]e must not immunize a brand-name manufacturer who uses the Hatch-Waxman Act's automatic, 30-month stay to thwart competition. Doing so would excuse behavior that Congress proscribed in the antitrust laws.").
 16. 21 U.S.C. § 355(j)(5)(B)(iii).
 17. For purposes of this statement the terms "brand drug manufacturer" and "NDA holder" are used synonymously.
 18. According to 21 C.F.R. § 314.53(c)(2)(ii)(R), NDA holders are required to submit a signed verification as part of Form FDA 3542 that states: The undersigned declares that this is an accurate and complete submission of patent information for the NDA, amendment, or supplement pending under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. This time-sensitive patent information or response to a request under 21 C.F.R. 314.53(f)(1) is submitted pursuant to 21 C.F.R. 314.53. I attest that I am familiar with 21 C.F.R. 314.53 and this submission complies with the requirements of the regulation. I verify under penalty of perjury that the foregoing is true and correct.
 19. *Caraco Pharm. Labs., Ltd. v. Novo Nordisk A/S*, 566 U.S. 399, 408 (2012).
 20. FED. TRADE COMM'N., GENERIC DRUG ENTRY PRIOR TO PATENT EXPIRATION: AN FTC STUDY 39-52 (2022) www.ftc.gov/sites/default/files/documents/
 21. Decision and Order, *In re Biovail Corp.*, FTC Dkt. No. C-4060 (Oct. 2, 2002).
 22. *See* Brief for Fed. Trade Comm'n as *Amicus Curiae, Jazz Pharms., Inc. v. Avelar CNS Pharms.* No. 1:21-cv00691 (D. Del. Nov. 10, 2022) (Doc. No. 22-3) (arguing that a patent covering a system for implementing a REMS was not properly listed), https://www.ftc.gov/system/files/ftc_gov/pdf/P163500JazzPharmaAmicusBrief.pdf; Mem. of Law of the Federal Trade Commission as *Amicus Curiae, SmithKline Beecham Corp. v. Apotex Corp.*, No. 99-cv4304 (E.D. Pa. January 28, 2003) https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/amicus_briefs/smithklinebeechamcorp.v.apotex-corp./smithklineamicus.pdf; Mem. of Law of *Amicus Curiae* the Federal Trade Commission In Opposition

- to Defendant's Motion to Dismiss, *In re: Buspirone Patent Litig.*, MDL Docket No. 1410 (S.D.N.Y. Jan. 8, 2002), https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/amicus_briefs/re-buspirone-antitrustlitigation/buspirone.pdf; Brief for Fed. Trade Comm'n as *Amicus Curiae, American Bioscience, Inc. v. Bristol-Myers Squibb Co.*, No. 00-cv-08577 (C.D. Cal. September 7, 2000), https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/amicus_briefs/american-bioscience-v.bristolmyers/amicusbrief.pdf.
23. The FDA has noted that these requirements "reflect an attempt to balance two competing interests: Promoting competition between 'brand name' or 'innovator drugs' and 'generic' drugs and encouraging research and innovation." Applications for FDA Approval to Market a New Drug: Patent Submission and Listing Requirements and Application of 30-Month Stays on Approval of Abbreviated New Drug Applications Certifying That a Patent Claiming a Drug Is Invalid or Will Not Be Infringed, 68 Fed. Reg. 36,676 (June 18, 2003) (codified at 21 C.F.R. pt. 314).
 24. See Fed. Trade Comm'n Generic Drug Entry Study, *supra* note 20. 4
 25. Fed. Trade Comm'n, Policy Statement Regarding the Scope of Unfair Methods of Competition Under Section 5 of the Federal Trade Commission Act (Nov. 10, 2022), https://www.ftc.gov/system/files/ftc_gov/pdf/P221202Section5PolicyStatement.pdf.
 26. *Id.* at 8 ("The conduct must implicate competition, but the relationship can be indirect. For example, misuse of regulatory processes that can create or exploit impediments to competition (such as those related to licensing, patents, or standard setting) constitutes a method of competition."). See *Charles Pfizer & Co. v. FTC*, 401 F.2d 574, 585 (6th Cir. 1968), cert. denied, 394 U.S. 920 (1969) (affirming Commission order holding that defendants violated Sec. 5 of the Federal Trade Commission Act where substantial evidence supported the Commission's findings that misrepresentations and withholding of material information misled Patent Office officials into granting a patent on tetracycline).
 27. Fed. Trade Comm'n Unfair Methods of Competition Policy Statement, *supra* note 25 at 8-9.
 28. *Id.* at 15 n.85 (citing *Fed. Trade Comm'n v. Ind. Fed'n of Dentists*, 476 U.S. 447, 460-61 (1986) (finding of sustained effects legally sufficient even in absence of elaborate market analysis); *Toys "R" Us v. Fed. Trade Comm'n*, 221 F.3d 928, 937 (7th Cir. 2000) (finding "sufficient proof of anticompetitive effects [such] that no more elaborate market analysis was necessary"). Cf. *Fed. Trade Comm'n v. Staples, Inc.*, 970 F. Supp. 1066, 1075-6 (D.D.C. 1997) (relying in part on direct evidence that pricing for key products from office superstores lower where three such stores exist in same metropolitan area and higher where only one or two such stores present).
 29. *U.S. v. Grinnell Corp.*, 384 U.S. 563, 570-71 (1966).
 30. *PepsiCo, Inc. v. Coca-Cola Co.*, 315 F.3d 101, 108 (2d Cir. 2002).
 31. *In re Lantus Direct Purchaser Antitrust Litig.*, 950 F.3d 1, 7 (1st Cir. 2020) (quoting *Town of Concord v. Bos. Edison Co.*, 915 F.2d 17, 21 (1st Cir. 1990)). In *In re Lantus*, the First Circuit found a device patent covering an injector pen drive mechanism that drugmaker Sanofi submitted for listing in the Orange Book was improperly listed because the patent did not claim insulin glargine or the Lantus SoloSTAR product. *Id.* See also *United Food & Com. Workers Local 1776 v. Takeda Pharm. Co.*, 11 F.4th 118, 134-136 (2d Cir. 2021).
 32. 15 U.S.C. § 18. See also Michael A. Carrier, et al., *Prior Bad Acts and Merger Review*, 111 GEO. L. J. 106 (2023).
 33. See *Fed. Trade Comm'n v. Shkreli*, 581 F. Supp. 3d 579, 637 (S.D.N.Y. 2022) (citing *Hartford-Empire Co. v. United States*, 323 U.S. 386, 407 (1945)); *Lorain Journal Co. v. United States*, 342 U.S. 143, 145 n.2 (1951) (officers and directors "participated in the conduct alleged to constitute the attempt to monopolize").
 34. 18 U.S.C. § 1001. FDA Form 3542—the form used by NDA holders to submit their patent information for listing in the Orange Book—warns those submitting patents for listing that "[a] willfully and knowingly false statement is a criminal offense under 18 U.S.C. 1001" directly beneath the declaration certifying to the accuracy and

completeness of the submission. See FDA Form 3542, Section 6, <https://www.fda.gov/media/133512/download>.

Nota de Salud y Fármacos. El voto de la Comisión fue 3-0 y su presidente (Khan) emitió otra declaración que está disponible en https://www.ftc.gov/system/files/ftc_gov/pdf/2023.09.14-statement-of-chair-lina-m-khan-at-sept-ocm-re-orange-book.pdf

Ed Silverman publicó un comentario en Statnews [1] en el que añade que la industria farmacéutica se opone a esta declaración de política. En sendas cartas a la agencia, tanto la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) como la *Biotechnology Innovation Organization* (BIO) cuestionaron la necesidad de la declaración y pidieron que la FDA publicara nuevas guías sobre lo que constituye una patente aceptable.

Esta declaración se emite en un momento en que la administración Biden intenta tomar medidas contra el abuso de patentes por parte de la industria farmacéutica. Hace dos años, la Casa Blanca emitió una orden ejecutiva en la que ordenaba a la FDA y a la Oficina de Patentes y Marcas (PTO) que colaboraran para fomentar la competencia y reducir los precios de los medicamentos. Esto se produjo en respuesta a las quejas de que las empresas farmacéuticas presentan regularmente demandas intrascendentes para obtener protección adicional de patentes y hacen un uso indebido de las leyes de patentes para inhibir o retrasar la competencia.

El Gobierno de Biden reaccionaba así a las crecientes críticas de que la PTO no ha actuado de forma uniforme cuando han surgido estos problemas. Los críticos del sector sostienen que cuando la PTO concede o analiza las solicitudes de patentes, ignora el impacto a largo plazo que tienen sobre el público estadounidense, y dicen que las patentes se deben equilibrar con los intereses sociales en conflicto.

Varios legisladores han presentado este año proyectos de ley que obligarían a la FDA y a la PTO a colaborar más estrechamente para reforzar la revisión de las patentes.

El año pasado, la FTC presentó un escrito en un pleito que puso de relieve el tema del abuso de las patentes. Avadel, un fabricante de medicamentos especializados había desarrollado una versión de liberación prolongada de un fármaco contra la narcolepsia que permitía que los pacientes no tuvieran que despertarse en mitad de la noche para tomar una segunda dosis. La FDA aprobó provisionalmente el medicamento, pero para entonces Jazz Pharmaceuticals demandó a Avadel por infringir una patente. Sin embargo, esta patente se concedió por una supuesta estrategia de mitigación de riesgos que, según señaló Khan, no tenía nada que ver con el medicamento en sí, ni con un método aprobado para utilizarlo. Pero Jazz citó el Libro Naranja para activar automáticamente la suspensión de 30 meses, que bloqueó Avadel del mercado. Finalmente, un tribunal federal de apelación dictaminó que la patente estaba indebidamente incluida en el Libro Naranja y ordenó que se retirara de la lista.

Posteriormente, la FDA concedió la aprobación reglamentaria definitiva al medicamento Avadel, aunque esto ocurrió 10 meses después de su aprobación provisional original. Durante ese tiempo, Jazz siguió obteniendo beneficios de la venta de su

medicamento, pero los pacientes se vieron privados de lo que la FTC denominó una formulación potencialmente superior de un medicamento "crítico" contra la narcolepsia.

Dado que las empresas farmacéuticas se aprovechan con frecuencia de la falta de normas y guías claras, la FTC debería sumarse a la colaboración entre la PTO y la FDA para ayudar a eliminar las listas de patentes inmerecidas del Libro Naranja, según Tahir Amin, director ejecutivo de la *Initiative for Medicines, Access & Knowledge*, o I-MAK, que ha publicado varios artículos criticando a los fabricantes de medicamentos por sus estrategias de patentes.

Más allá de las declaraciones políticas, escribió a Statnews, la FTC también debería empezar a utilizar sus poderes coercitivos contra las empresas farmacéuticas que incluyan indebidamente patentes que no cumplan los requisitos de la ley y que se consideren contrarias a la competencia en el Libro Naranja.

Sin embargo, no todos estaban convencidos. El analista de TD Cowen Rick Weissenstein escribió en una nota a los inversores: "Somos escépticos sobre lo que pueda salir de todo esto". "No

está claro que haya un problema real con el Libro Naranja, pero con esto se cumple la promesa de la Casa Blanca de aplicar reformas en materia de patentes".

Además, un artículo en el New York Times [2] dijo que se habían identificado problemas con las patentes de los inhaladores, inyectores y otros dispositivos; y esas patentes a veces no mencionan el medicamento que administran. Algunas están muy alejadas del mundo del desarrollo de fármacos, como las patentes de un recipiente, una correa de goma y un contador de dosis que lleva la cuenta del número de inhalaciones que le quedan a un paciente.

Fuente Original

1. Ed Silverman. FTC warns drugmakers they can face legal action over improper patent listings. Statnews, Sept. 14, 2023 <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/09/14/ftc-fda-patents-competition-generics-antitrust/>
2. Rebecca Robbins. Common Patenting Tactic by Drug Companies May Be Illegal, F.T.C. Says. The New York Times, Sept. 14, 2023 <https://www.nytimes.com/2023/09/14/business/ftc-drug-patents-inhalers.html>

Cambios en el número de patentes de continuación de medicamentos aprobados por la FDA

(Changes in the Number of Continuation Patents on Drugs Approved by the FDA)

Tu SS, Kesselheim AS, Wetherbee K, Feldman WB.

JAMA 2023;330(5):469–470. doi:10.1001/jama.2023.11525

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807757> (de libre acceso en inglés)

Párrafos escogidos y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual 2023; 26 (4)*

Tags: lucro de la industria con las patentes de continuación, incremento de las patentes de continuación, agencias reguladoras y patentes, USPTO, costo de juicios por patentes, mantener a los productos genéricos fuera del mercado

En EE UU, los fabricantes de medicamentos de marca mantienen los precios elevados a través de la obtención de patentes que retrasan la competencia de los genéricos. Se pueden obtener patentes sobre principios activos y sobre características "secundarias" de los medicamentos, como nuevas formulaciones y métodos de uso. Una estrategia legal para obtener un gran número de patentes secundarias es a través de un tipo especial de solicitud a la Oficina de Patentes y Marcas de EE UU (USPTO), denominada "patente de continuación", por la que el titular de una patente añade nuevas solicitudes a una presentación anterior ofreciendo pequeñas aclaraciones o adiciones sin hacer cambios sustanciales en la invención subyacente. Las patentes de continuación pueden disuadir a la competencia pues aumentan la incertidumbre para los fabricantes de genéricos, ya que deben evitar infringir (o deben impugnar) las reivindicaciones de las patentes que se van añadiendo a los medicamentos.

Miembros del Congreso han pedido a la USPTO que aborde el uso excesivo de las patentes de continuación. Analizamos la frecuencia con la que los medicamentos de marca aprobados por la FDA entre 2000 y 2015 contaban con patentes de continuación.

Entre 2000 y 2015, la FDA aprobó 1.421 medicamentos de marca. Hasta 2021, los fabricantes habían registrado ante la FDA 3.967 patentes distintas sobre estos fármacos (2110 [53%] originales; 1857 [47%] de continuación). La relación entre el

número de patentes registradas en la FDA por medicamento aumentó de 1,9 para los aprobados en 2000 a 3,2 para los aprobados en 2015 (un aumento relativo del 68%). Mientras que la proporción del número de patentes originales por aprobación aumentó un 15%, de 1,3 para los medicamentos aprobados en 2000 a 1,5 para los aprobados en 2015, la proporción de patentes de continuación aumentó un 200%, de 0,6 para los medicamentos aprobados en 2000 a 1,8 para los aprobados en 2015.

Se litigaron 1.936 patentes (985 [51%] originales; 951 [49%] de continuación). Mientras que la proporción del número de patentes originales litigadas por aprobación aumentó un 63%, de 0,38 para los medicamentos aprobados en 2000 a 0,62 para los medicamentos aprobados en 2015, la proporción de patentes de continuación litigadas aumentó un 213%, de 0,22 para los medicamentos aprobados en 2000 a 0,69 para los medicamentos aprobados en 2015.

Se invalida una mayor proporción de patentes de continuación que de patentes sobre principios activos. Sin embargo, las demandas interpuestas por empresas de marca sobre patentes registradas en la FDA pueden obtener suspensiones de 30 meses en el proceso de aprobación de medicamentos genéricos, incluso si estas demandas finalmente fracasan.

Estos hallazgos sugieren que las marañas de patentes incluyen cada vez hay más patentes de continuación, lo que probablemente retrasa o disuade la competencia genérica y, por lo tanto, podría estar contribuyendo a retrasos en el acceso de los pacientes a los medicamentos genéricos y aumentando el gasto en salud.

Nota de Salud y Fármacos: Según Ed Silverman [1] uno de los autores del estudio explicó lo caro que puede resultar impugnar patentes. Por ejemplo, *la American Intellectual Property Law Association* reveló que cada impugnación que se presenta ante la *Patent Trials and Appeals Board* puede costar hasta US\$700.000. Según Sean Tu, profesor de Derecho de la Universidad de Virginia Occidental, puede resultar más barato presentar impugnaciones de patentes ante los tribunales federales.

Otro problema es que las patentes de continuación suelen asignarse al mismo analista de la oficina de patentes y marcas

que revisó la patente original, quién puede inclinarse a conceder la patente de continuación. Tu también afirmó que los analistas están motivados para conceder patentes de continuación porque se les suele evaluar por el volumen de patentes concedidas, no por la calidad de sus revisiones.

Fuente Original

1. Ed Silverman. More drugmakers are filing continuation patents that sideline generic competition. Statnews, Aug. 8, 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/08/08/patents-generic-fda-monopoly-medicine/>

Divulgación de secretos de empresa (*Publicizing Corporate Secrets*)

Morten, Christopher

University of Pennsylvania Law Review, Mayo 2023(171),

<https://ssrn.com/abstract=4041556> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4041556>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual 2023; 26 (4)*

Tags: agencias reguladoras, secretismo de las agencias reguladoras, secretos comerciales, libertad de acceso a la información, secretos de la industria farmacéutica

Las agencias reguladoras federales de EE UU poseen un tesoro con valiosa información esencial para una sociedad funcional. Sin embargo, poco de este inmenso recurso nominalmente "público" es accesible al público. Este preocupante fenómeno es especialmente cierto en el caso de la valiosa información que las agencias poseen sobre poderosos agentes privados. Las empresas suelen ocultar al público grandes cantidades de la información que comparten con las agencias reguladoras federales, alegando que la información contiene secretos comerciales protegidos legalmente (u otra "información comercial confidencial" patentada). Las propias agencias federales han accedido en gran medida a que ejerzan estos derechos e incluso las han alimentado, interpretando de forma restrictiva diversas doctrinas jurídicas, como la ley de secreto comercial, la ley de libertad de información y el derecho constitucional. Hoy en día, estas leyes - y el miedo a estas leyes- han reducido a un goteo el flujo de información al público. Esto no debería ni tiene por qué ser así.

Este artículo cuestiona la creencia convencional de que la ley del secreto comercial restringe el poder de los organismos públicos para hacer públicos los secretos de las empresas privadas. De hecho, los organismos federales, y especialmente los organismos reguladores, han tenido durante mucho tiempo y siguen teniendo autoridad legal y constitucional para obtener y divulgar información de otro modo secreta sobre agentes privados, cuando hacerlo beneficia al interés público.

Para muchas agencias reguladoras, esa autoridad se extiende incluso a los secretos comerciales de buena fe. En la era del "capitalismo informacional", esta autoridad de divulgación hace que las agencias reguladoras federales de EE UU sean especialmente valiosas, y tal vez especialmente peligrosas. Teniendo en cuenta estudios recientes que exploran este derecho en el contexto de los medicamentos y las vacunas, y basándose en gran medida en la doctrina del derecho a la intimidad y la información, el artículo propone un marco práctico que los reguladores pueden utilizar para hacer pública la información secreta de manera que maximice el beneficio público y minimice el daño privado. En lugar de respaldar la divulgación de información sin restricciones -la transparencia por la transparencia-, este artículo propone una "publicidad de la información" controlada, en la que los reguladores cultiven "jardines" de información secreta cuidadosamente delimitados. Dentro de estos jardines, los organismos sólo admiten a determinados usuarios para que hagan un determinado uso de la información.

Basándose en ejemplos reales existentes, pero en gran medida ignorados, el artículo muestra que los reguladores pueden dar a conocer de forma eficaz y selectiva la información secreta comercial a usuarios no comerciales, frustrando al mismo tiempo los usos comerciales. Los reguladores pueden proteger la integridad de los secretos comerciales frente a los competidores y, al mismo tiempo, desbloquear nuevos usos socialmente valiosos.

Por qué la FDA ha tardado tanto en ocuparse de un polémico remedio contra el resfriado

(Why the F.D.A. Took So Long to Tackle a Disputed Cold Remedy)

Christina Jewett

The New York Times, 17 de septiembre de 2023

<https://www.nytimes.com/2023/09/15/health/fda-cold-medicine-decongestant.html>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: DayQuil, Sudafed, Tylenol, Theraflu, productos para el resfriado, medicamentos inútiles, anticongestivos, descongestionante

Farmacéuticos afiliados a la Universidad de Florida llevan décadas solicitando a la agencia que retire un descongestionante de la lista de medicamentos de venta libre.

Cuando Bill Clinton acababa de llegar a la presidencia, el Dr. Leslie Hendeles empezó a pedir a la FDA que rechazara un anticongestivo o descongestionante que se incluye entre los medicamentos para el resfriado. Y cuando la oposición al fármaco ya había cuajado, el Dr. Hendeles se presentó, a sus 80 años, como experto para testificar ante los asesores de la agencia, con una visión general del ingrediente que había ido acumulando durante 50 años.

Su defensa culminó con el voto unánime del comité asesor el martes, en el que se concluyó que el descongestionante —un ingrediente habitual en los remedios para el resfriado y la gripe— es ineficaz.

Ante esta noticia, los consumidores abrieron sus botiquines cuando se dieron cuenta de que la fenilefrina, figuraba en más de 250 de los medicamentos más utilizados contra la congestión, como algunas versiones de DayQuil, Sudafed, Tylenol y Theraflu. Y la decisión ha causado cierta confusión, pues, según los expertos, el ingrediente sigue siendo eficaz en los aerosoles nasales, pero no cuando se toma por vía oral en forma de pastilla o solución líquida.

Dado que el fármaco se considera seguro, los expertos afirman que no hay necesidad de desechar los productos, que contienen otros ingredientes que sí funcionan.

Nada cambiará de forma inmediata. Los funcionarios de la FDA tienen que revisar la decisión del comité, solicitar comentarios públicos y, muy probablemente, dar a los fabricantes de medicamentos algún tiempo para ajustar o cambiar ingredientes, en lugar de enfrentarse a la decisión de retirar de las estanterías de las tiendas tantos productos básicos de consumo. Se podrían producir otros retrasos si las empresas impugnan estas medidas ante los tribunales. Y algunos expertos, en particular el Dr. Scott Gottlieb, excomisionado de la FDA [1], sostienen desde hace tiempo que la fenilefrina funciona en cierta medida. Algunos defensores del medicamento podrían intentar oponerse a cualquier medida que prohíba por completo el descongestionante.

Pero la pregunta ¿cómo es que la fenilefrina ha permanecido tanto tiempo en el mercado, a pesar de décadas de estudios y cuestionamientos? Se responde con una historia enmarañada en la que intervienen viejas normas de medicamentos —que se remontan a una ley firmada por el presidente Kennedy—, la proliferación de laboratorios de metanfetamina que utilizaban remedios cotidianos para el resfriado en la década de 1990, e incluso la pandemia.

Al igual que otras agencias federales, la FDA suele avanzar con lentitud, a veces obstaculizada por normas anticuadas y una gran cantidad de procedimientos reguladores.

"No cabe duda de que la regulación de medicamentos de venta libre ha sido deficiente durante muchos años", afirmó el Dr. Joshua Sharfstein, antiguo funcionario de la agencia y vicedecano de la Escuela Bloomberg de Salud Pública de Johns Hopkins. Las últimas decisiones, dijo, indican que la "agencia apenas se está quitando las esposas".

Se podría decir que el proceso de análisis de la fenilefrina —un fármaco que se utiliza para dilatar los ojos y calmar las hemorroides— duró aproximadamente seis décadas. La era de Kennedy había introducido una nueva ley que obligaba a la FDA a evaluar la eficacia de los medicamentos, además de las normas de seguridad existentes.

No fue hasta 1976 cuando la FDA empezó a evaluar los medicamentos de venta libre para el resfriado (como la fenilefrina), como una clase de fármacos.

Pero a principios de la década de 1990, el anticongestivo aún no había recibido la aprobación completa, y los largos retrasos habían atraído la atención del Dr. Hendeles y de un grupo de profesores de farmacia de la Universidad de Florida.

Ellos se convertirían en la única constante de la historia de la fenilefrina en los últimos 30 años, al presionar a la FDA para que hiciera algo.

El Dr. Hendeles publicó su primera crítica del fármaco en 1993, señalando que la agencia había supervisado otros dos anticongestivos populares que eran eficaces y un tercero que no lo era: la fenilefrina. Se pretendía que este medicamento contrajera los vasos sanguíneos y descongestionara la nariz. Pero se deshacía en el estómago, según escribió en una revista médica [2]. Eso significaba que la mayor parte del medicamento no llegaba al torrente sanguíneo —y mucho menos a la nariz—.

En la década del 2000, surgió lo que parecía un problema sin ninguna relación: los laboratorios ilegales de metanfetamina en zonas rurales de la costa oeste iban en aumento, al igual que el consumo de esta droga ilícita.

El ingrediente preferido de los "cocineros" de metanfetamina era uno de los descongestionantes más comunes del mercado de aquella época, la pseudoefedrina, que se podía encontrar en cualquier farmacia.

En aquel entonces, era uno de los dos descongestionantes disponibles para aliviar la congestión; un tercero había sido retirado en el 2000, después de que varios estudios lo relacionaran con los accidentes cerebrovasculares.

La crisis de la metanfetamina hizo que se aprobaran leyes estatales y federales para restringir la venta de productos con pseudoefedrina, y los consumidores tenían que mostrar una identificación y firmar un libro de registro para comprarla —la cual se encontraba detrás del mostrador o en un armario cerrado con llave— en una farmacia.

Preocupadas por la pérdida de ventas, las empresas que disponían de medicamentos que contenían el popular aditivo de la metanfetamina recurrieron a la última opción autorizada por la FDA: la fenilefrina.

El Dr. Hendeles dijo que le consternaba ver el ingrediente en los medicamentos que abarrotaban las estanterías de las farmacias, sabiendo que los pacientes se quejaban de que el sustituto no les ayudaba en absoluto.

Se unió a un colega, el Dr. Randall Hatton, y profundizaron en los datos utilizados en la década de 1970 para la aprobación inicial del fármaco.

El Dr. Hatton sacó a la luz varios memorandos a la FDA de los años sesenta y setenta, que no habían sido revisados por expertos. Él y sus colegas analizaron los datos utilizando programas de análisis modernos y llegaron a la conclusión de que el fármaco [3] no era mejor que el placebo.

A medida que avanzaba su investigación, el Dr. Hendeles intentó contactar a la FDA, donde alguna vez estuvo como científico visitante. No lo consiguió, así que se dirigió a la oficina del Representante de EE UU, Henry Waxman —un legislador de California—, en busca de ayuda.

El Sr. Waxman envió cuatro cartas citando las conclusiones de los profesores e implorando a la agencia que tomara las medidas oportunas. "La FDA tiene el deber de proporcionar a los estadounidenses la información necesaria para que no malgasten el dinero, que tanto les cuesta ganar, en medicamentos que no funcionan", escribió en una carta [4] de 2006.

La FDA respondió [5] ese mismo año, reiterando las conclusiones de su decisión de 1976. La carta sugería que, si un consumidor no obtenía alivio con la fenilefrina, "tenía la opción de no comprarla".

Según la carta, el Dr. Hendeles era libre de solicitarlo a la agencia.

Y así lo hizo. El Dr. Hendeles solicitó una revisión de la dosificación y un estudio del uso del fármaco en niños. Esto condujo a una audiencia pública consultiva de la FDA en 2007. Allí, la *Consumer Healthcare Products Association* (Asociación de Productos de Salud para el Consumidor) —el grupo de comercio empresarial que representa a los fabricantes de medicamentos de venta libre— sostuvo que el fármaco sí funcionaba.

El Dr. Hendeles recordó lo que consideró un testimonio determinante. Los representantes de Schering Plough, en aquel entonces fabricante de Claritin-D —el cual contenía el descongestionante restringido, pseudoefedrina—, dijeron a los asesores que habían estudiado a su competidor, la fenilefrina, y

habían descubierto que no tenía ningún efecto. Los anuncios de la empresa en los periódicos promocionaron su "audaz decisión" de mantener la "potente fórmula" de Claritin-D, señaló el Sr. Waxman en una carta.

Aun así, el comité asesor votó 11 a 1 que "la evidencia respaldaba" que la fenilefrina "podía ser eficaz", y pidió que se realizaran más investigaciones al respecto.

Transcurrieron ocho años.

Entonces, el Dr. Hendeles y sus colegas aprovecharon un estudio realizado por Merck, que había adquirido Schering Plough. La empresa analizó el fármaco en la dosis autorizada, y en una dosis cuatro veces superior, y de nuevo descubrió que no aliviaba los síntomas. Merck también financió [6] un estudio sobre una fórmula de liberación lenta.

Pero esa obstinada molestia en la cabeza —la congestión— no cedía.

(En 2014, Merck vendió Claritin-D [7] —el cual sigue conteniendo pseudoefedrina—, a Bayer).

Los farmacéuticos de Florida solicitaron que la agencia lo prohibiera, utilizando el último estudio como información de respaldo. Pero sus esfuerzos se vieron obstaculizados por lo que muchos exfuncionarios de la agencia describieron como una división de venta libre en dificultades, la cual contaba con 31 empleados [8] en 2018.

El personal tuvo que seguir "un proceso secreto que maniató a la agencia y proporcionó recursos insuficientes para resolver un rezago", dijo el Dr. Peter Lurie, quien fue comisionado asociado de la agencia hasta 2017.

El equipo de Florida se topó con otros obstáculos a lo largo de los años.

Después de la votación de esta semana, el Dr. Gottlieb —quien fue comisionado de la agencia desde 2017 hasta principios de 2019—, calificó la decisión del comité como una "vergüenza" en publicaciones en X [9] (antes conocido como Twitter). Recordó que la fenilefrina "se consideró débilmente activa cuando se analizó esta cuestión alrededor de 2005/06. Ahora puede que no haya opciones buenas, baratas y accesibles para que los consumidores obtengan un mayor alivio".

En una entrevista efectuada el viernes, el Dr. Gottlieb dijo que pensaba que era necesario estudiar más el ingrediente. "Creo que es prematuro decir que no funciona", afirmó.

El interés por el descongestionante se renovó después de que la legislación sobre la pandemia ampliara el personal de la agencia y revisara los procedimientos de la FDA para los medicamentos de venta libre, de modo que las decisiones estuvieran más alineadas con las de su categoría de medicamentos de venta con receta.

Poco después, el equipo de la FDA retomó los antiguos problemas del descongestionante y elaboró un minucioso estudio de 89 páginas [10] sobre la fenilefrina, que el comité asesor

analizó como base para su decisión. (El informe de la agencia confirmó los hallazgos del Dr. Hendeles y sus colegas, y también señaló aparentes sesgos en algunos de los datos de la década de 1970 que llevaron a la aceptación inicial del fármaco).

"Fue un placer leerlo", dijo el Dr. Hendeles.

Cuando testificó ante el comité a principios de esta semana, el Dr. Hendeles habló de un estudio de 1971 en el que se utilizaban máscaras de buceo modificadas para medir la congestión nasal —el primero en el que se descubrió que la fenilefrina era un fracaso—.

Otras organizaciones, como *Public Citizen*, el *American College of Clinical Pharmacy* (Colegio Americano de Farmacia Clínica) y el *National Center for Health Research* (Centro Nacional para la Investigación de la Salud), también instaron al comité a descartar el ingrediente. La asociación industrial argumentó que el ingrediente era eficaz y que los bajos niveles en sangre no anulaban su efecto. En una declaración de Kenvue, una empresa derivada de Johnson & Johnson, se afirmó que los productos con fenilefrina constituían una pequeña parte de su negocio y que vendía productos para el resfriado sin esta sustancia.

Cuando los asesores de la agencia emitieron su voto por 16 a 0, el Dr. Hendeles se entusiasmó. "Nada fue tan emocionante y estimulante como la votación", afirmó.

Los abogados que representan a las personas que compraron medicamentos con fenilefrina para el resfriado y la gripe ya están anunciando demandas contra los fabricantes de medicamentos, alegando que las empresas sabían que el descongestionante era inútil.

Por ahora, los productos siguen en las estanterías. "Nos sentimos reivindicados por algo en lo que trabajamos durante mucho tiempo", afirma el Dr. Hatton. "Pero esto aún no termina".

Referencias

- Gottlieb S. [@ScottGottliebMD]. This is a shame. At FDA we looked closely at this question in 2003 when pseudoephedrine was forced behind the counter, concluding phenylephrine was active. Now cold sufferers may have even fewer accessible options, driving up healthcare costs 1/2 [Tweet]. X. September 12, 2023. <https://twitter.com/ScottGottliebMD/status/1701620476760502306>
- Hendeles, L. Selecting a decongestant. PubMed. December 1, 1993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7507590/>
- Hatton, R. C., Winterstein, A. G., McKelvey, R. P., Shuster, J. J., & Hendeles, L. Ambulatory Care: Efficacy and Safety of Oral Phenylephrine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(3), 381–390. 2007. <https://doi.org/10.1345/aph.1h679>
- Waxman, Henry. (October 23, 2006). [Letter from Henry Waxman to the FDA, 2006]. Retrieved from <https://web.archive.org/web/20061025193653/www.democrats.reform.house.gov/Documents/20061023124055-63895.pdf>
- Food and Drug Administration. (September 13, 2006). [Letter from the FDA to Henry Waxman, 2006]. Retrieved from <https://oversightdemocrats.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/documents/20060922172818-85162.pdf>
- Meltzer, E. O., Ratner, P. H., & McGraw, T. Phenylephrine hydrochloride modified-release tablets for nasal congestion: a randomized, placebo-controlled trial in allergic rhinitis patients. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. November 7, 2015. [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(15\)00707-3/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(15)00707-3/fulltext)
- Merck announces sale of consumer care business to Bayer AG for \$14.2 billion. Merck. March 22, 2023. <https://www.merck.com/news/merck-announces-sale-of-consumer-care-business-to-bayer-ag-for-14-2-billion/>
- Food and Drug Administration. Over-the-Counter Monograph User Fee Program Performance Goals and Procedures - Fiscal Years 2018-2022. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). <https://www.fda.gov/media/106407/download>
- Gottlieb S. [@ScottGottliebMD]. Doubt that would happen. There was never a belief phenylephrine was as effective as pseudoephedrine but it was believed to be weakly active when we looked at this question around 2005/06. Now there may be no good, cheap, accessible options for consumers to get incremental relief [Tweet]. X. September 12, 2023.
- Food and Drug Administration. Efficacy of Oral Phenylephrine as a Nasal Decongestant. U.S. Food And Drug Administration. September 11, 2023. <https://www.fda.gov/media/171915/download>

Variaciones en los criterios de valoración en las autorizaciones de medicamentos de la FDA: una revisión de los medicamentos para prevenir o tratar las crisis de migraña

(*Variation in endpoints in FDA medication approvals: A review of acute and preventive migraine medications*)

Leigh K Sharpless, Aaron Kesselheim, Serena L. Orr, Jonathan Darrow

Neurology, 12 de julio de 2023

<https://n.neurology.org/content/early/2023/07/12/WNL.0000000000207544.abstract>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: diseño de los ensayos clínicos, criterios de valoración en los ensayos clínicos, criterios de valoración de medicamentos inapropiados, estudios de tratamientos contra la migraña, variabilidad en criterios de valoración

Antecedentes y objetivo: Evaluar las características y la magnitud de la variabilidad en los criterios de valoración clínicos que se usan en los ensayos clínicos que respaldan la autorización por parte de la FDA de los medicamentos para tratar la migraña.

Métodos: Usando la base de datos en línea Drugs@FDA, identificamos los nuevos medicamentos de venta con receta que aprobó la FDA entre enero de 2001 y septiembre de 2022 para

tratar la migraña con o sin aura, y tanto para prevenir como para tratar los ataques, y para casos episódicos o crónicos. Para cada medicación, usamos el etiquetado más reciente aprobado por la FDA para identificar la indicación, el mecanismo de acción, el modo de administración, el fabricante, el año de aprobación, el número de ensayos clínicos pivotales, el diseño del ensayo clínico y los criterios principales de valoración.

Resultados: La FDA aprobó 16 medicamentos para prevenir o tratar las crisis de migraña, respaldados por 45 ensayos clínicos pivotales. Hubo cinco tipos de criterios principales de valoración: 1) Cambios en la media mensual de días con migraña respecto al valor inicial; 2) Cambios en la media mensual de ataques de

migraña con respecto al valor inicial; 3) Cambios en la media mensual de días con cefalea respecto al valor inicial; 4) Dolor leve o desaparición del dolor después de 2 horas; 5) Ausencia de dolor a las 2 horas.

Hubo tres combinaciones de criterios principales de valoración: 1) Ausencia de cefalea a las 2 horas y ausencia de los síntomas más molestos a las 2 horas; 2) Ausencia de dolor a las 2 horas, que persiste de 2 a 24 horas después de la dosis; 3) Ausencia de dolor a las 2 horas que persiste de 2 a 24 horas y alivio del dolor durante 2 horas.

Para los ocho medicamentos para prevenir la migraña, el plazo para evaluar el criterio de valoración incluyó todo el período de doble enmascaramiento, segmentos del período de doble

enmascaramiento y el último mes del período de doble enmascaramiento.

Discusión: En los ensayos clínicos de medicamentos para la migraña, los criterios de valoración fueron incoherentes para la misma indicación (episódica o crónica), la clase farmacodinámica y la vía de administración, lo que imposibilita la comparación directa entre estos medicamentos. Además, también se observaron definiciones inconsistentes para las indicaciones de la migraña “episódica” y de la “crónica”. Seleccionar criterios de valoración consistentes para los medicamentos autorizados para prevenir tratar las crisis de la migraña mejoraría la capacidad de los pacientes, los médicos y los seguros médicos para tomar decisiones informadas en cuanto a estos medicamentos.

Revisión de la evidencia que respaldó la aprobación de fármacos por parte de la FDA en 2022

(Review of Evidence Supporting 2022 US Food and Drug Administration Drug Approvals)

Kaplan RM, Koong AJ, Irvin V.

JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2327650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.27650

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808057> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: ensayos pivotaes, FDA debilita sus estándares, criterios para registrar medicamentos en EE UU, criterios de la FDA para aprobar medicamentos

Debate

La mayoría de los 415 estudios que evaluaron los 37 fármacos aprobados en 2022 fueron patrocinados por la industria, y el 25% de los resultados se han hecho públicos. Sólo el 55% de los estudios que evaluaron los fármacos aprobados en 2022 fueron ensayos clínicos aleatorizados, aunque la mayoría de las aprobaciones se justificaron utilizando datos de ensayos clínicos aleatorizados.

Nuestros resultados ponen de relieve una tendencia a usar estándares menos rigurosos para la aprobación de los medicamentos nuevos que ha ido surgiendo durante las últimas décadas. En contraste con 2016, cuando 4 de 20 productos (20%) fueron aprobados en base de un único ensayo, en 2022, el 65% se aprobaron en base a los resultados de un solo estudio. En 2016, el 55% de los productos se aprobaron en base a tres o más estudios, en comparación con el 11% en 2022.

Nuestros resultados son coherentes con otros informes. Zhang y asociados también informaron reducciones sistemáticas en el número de ensayos que se utilizaron para otorgar los permisos de comercialización. Piller observó que aproximadamente el 67% de

los estudios de las 184 organizaciones patrocinadoras con al menos cinco ensayos evitaron informar sus resultados en ClinicalTrials.gov, una cifra similar a nuestras observaciones para 2022. Nuestro hallazgo de que sólo el 25% notificó resultados en ClinicalTrials.gov es inferior al 50% notificado por Zarin et al. o Nelson et al, que hallaron tasas de publicación de alrededor del 39%. Los esfuerzos federales por aumentar la notificación parecen tener un impacto limitado.

Las limitaciones de este estudio incluyen probables errores de notificación y clasificación, y interrupciones del periodo de notificación. El análisis se completó a principios de 2023, y es posible que con más tiempo se hubieran obtenido otros resultados. Además, nuestra observación de un menor porcentaje de ensayos con resultados notificados en ClinicalTrials.gov puede reflejar el que nos hayamos centrado en las nuevas aprobaciones. Otros estudios tuvieron una trayectoria más larga, dando más tiempo para que los resultados se hicieran públicos.

Las aprobaciones de nuevos medicamentos en 2022 parecían basarse en menos estudios que antes de la aprobación de la Ley de Curas del Siglo XXI. Creemos que los consumidores merecen tener acceso a toda la gama de evidencia sobre los medicamentos que están considerando, no sólo sobre los estudios seleccionados que se publican.

Aprobación de medicamentos por la FDA: Permítannos ver toda la evidencia: Los médicos y los consumidores se ven privados de conocer toda la información necesaria para tomar decisiones informadas (*FDA drug approvals: Let us see all the evidence: Clinicians and consumers are deprived of the full picture needed for informed decision-making*)

Clinicians and consumers are deprived of the full picture needed for informed decision-making

Robert M. Kaplan

Medpage Today, 27 de agosto de 2023

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/106064>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: transparencia en los medicamentos, FDA debe tener los resultados de todos los ensayos clínicos, criterios de la FDA para registrar medicamentos, la FDA debilita sus estándares, la FDA no divulga toda la información de ensayos clínicos, Ley de Curas de Siglo XXI

Cuando la FDA aprueba un nuevo medicamento, se gana el respeto de todo el mundo. Es una señal de que la seguridad y eficacia del medicamento han quedado demostradas en estudios de investigación cuidadosamente supervisados. Según las normas escritas, la eficacia se debe demostrar con evidencia sustancial. Hasta hace relativamente poco, "sustancial" consistía en al menos dos ensayos clínicos bien controladas. Sin embargo, en 2017 la implementación de la Ley de Curas del Siglo XXI [1] debilitó las normas [2] para facilitar la obtención de la aprobación de la FDA en base a los resultados de un solo ensayo.

Durante los últimos años, yo —en colaboración con mis colegas la doctora Veronica Irvin, con una maestría en Salud Pública de la Universidad Estatal de Oregón, y la estudiante de la escuela de medicina McGovern/Universidad de Texas Amanda Koong, con maestría en Ciencias— he estado trabajando en hacer un recuento independiente de la evidencia utilizada para cada nueva aprobación de la FDA. A principios de este mes, publicamos un análisis [3] que mostraba que en 2022 se utilizó un único estudio para justificar el 65% de las aprobaciones de fármacos nuevos. En 2016, el año previo a la implementación de la Ley de Curas del Siglo XXI, sólo el 20% de las aprobaciones se basaron en un solo estudio. En 2016, el 55% de los productos se aprobaron en base a los resultados de tres estudios o más. En 2022, se utilizaron tres o más estudios para justificar la aprobación de solo el 11% de los nuevos medicamentos.

Esta semana publicamos otro análisis [4] centrado en las 46 aprobaciones que otorgó la FDA en 2017. Elegimos 2017 porque fue el año en que entró en vigor la Ley de Curas. Utilizando ClinicalTrials.gov, pudimos documentar cuántos estudios se iniciaron, completaron y reportaron antes y durante los 5 años posteriores a la aprobación de cada producto. Descubrimos que, en 2017, el 41% de los productos se aprobaron en base a un único ensayo.

Cuando indagamos más a fondo, resultó evidente que a menudo se habían iniciado otros estudios antes de obtener la aprobación. En muchos casos, estos estudios habían finalizado la recopilación de datos muchos años antes. Entre los estudios finalizados antes de la aprobación, solo uno de cada cuatro había publicado sus resultados. Incluso después de 5 años, menos de la mitad de los estudios habían divulgado sus resultados. También descubrimos que las empresas suelen esperar a que se apruebe un medicamento para hacer públicos sus resultados. Para el 72% de los medicamentos aprobados en 2017, se publicó información nueva poco después de su aprobación.

No somos los primeros en informar que muchos estudios terminados no publican los resultados. Y coincidimos con otros investigadores que han cuestionado el nivel de transparencia de los informes de resultados [5]. Al igual que a estos colegas, nos preocupa que la disponibilidad limitada de los resultados de los ensayos clínicos prive a los consumidores y a los profesionales de salud de conocer toda la información que necesitan para tomar decisiones acertadas.

Aunque estos problemas están a la vista de todos, los intentos de resolverlos han fracasado. La Ley de Enmiendas de la FDA (FDAAA o *FDA Amendments Act*) [6] incluye estipulaciones específicas para abordar la falta de publicación de los resultados de los ensayos clínicos. En concreto, la FDAAA impone una multa de hasta US\$10.000 diarios (con un límite máximo de un millón de dólares) por no divulgar los resultados de un ensayo en el plazo de un año desde la finalización del estudio. La política se implementó formalmente en enero de 2017 [7].

Sin embargo, un informe de 2021 [8] reveló que, hasta ese momento, la FDA no había emitido ningún aviso de incumplimiento. Además, nunca había impuesto una sola multa. Con solo hacer uso de su autoridad para cobrar estas sanciones, se habrían obtenido US\$19.000 millones en multas legítimas. Estos US\$19.000 millones representan aproximadamente el triple de la asignación presupuestaria de la FDA en 2022. Además, el plazo límite de 2017 para informar sobre el cumplimiento de la normativa parece haber tenido poco efecto. Nuestro análisis de las aprobaciones de 2017 mostró que la brecha era mayor entre los ensayos clínicos completados y los que informaron los resultados, que entre los análisis que se completaron antes de 2017 [9].

Se podría argumentar que las empresas deberían poder presentar solo su evidencia más convincente. En la práctica científica, es habitual que los laboratorios presenten solo sus mejores datos. En su evaluación, la FDA podría tener en cuenta la prueba de principio en lugar de considerar los promedios de muchos estudios de calidad variable. Pero concentrarse en ensayos aislados plantea cuestionamientos importantes. Se espera que uno de cada 20 ensayos proporcione un resultado estadísticamente significativo por pura casualidad. Nuestra preocupación es que el único estudio utilizado para establecer la seguridad y eficacia de un producto concreto pueda ser un resultado falso positivo. Poner los resultados de los ensayos clínicos, en el contexto de todos los estudios que se han completado, ofrece a los pacientes y a sus proveedores una base más sólida para tomar decisiones importantes sobre sus tratamientos.

Concluimos nuestra reciente publicación con la sugerencia de que los consumidores merecen tener acceso a toda la evidencia relacionada con los medicamentos que toman. Es injusto limitar la divulgación pública a un subconjunto de estudios seleccionados que pueden presentar los mejores aspectos de su

producto. Y lograr una mayor transparencia puede ser tan fácil como aplicar la política federal en vigor.

Referencias

1. U.S. Government. One Hundred Fourteenth Congress of the United States of America. Congress.gov. January 4, 2016. <https://www.congress.gov/114/bills/hr34/BILLS-114hr34enr.pdf>
2. FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Guidance for Industry. U.S. Food & Drug Administration. December, 2019. <https://www.fda.gov/media/133660/download>
3. Kaplan, R. M., Koong, A. J., & Irvin, V. L. Review of evidence supporting 2022 US Food and Drug Administration drug approvals. JAMA Network Open, 6(8), e2327650. 2023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.27650>
4. Kaplan, R. M., Koong, A. J., & Irvin, V. L. Food and Drug Administration novel drug decisions in 2017: transparency and disclosure prior to and 5 years following approval. Health Affairs Scholar. August 2, 2023. <https://doi.org/10.1093/haschl/qxad028>
5. Piller, C. Transparency on trial. Science, 367(6475), 240–243. 2020. <https://doi.org/10.1126/science.367.6475.240>
6. Wikipedia contributors. (2022, April 8). Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Wikipedia. April 8, 2022. https://en.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration_Amendments_Act_of_2007
7. Zarin, D. A., Fain, K. M., Dobbins, H. D., Tse, T., & Williams, R. 10-Year update on study results submitted to ClinicalTrials.gov. The New England Journal of Medicine, 381(20), 1966–1974. November 14, 2019. <https://doi.org/10.1056/nejmsr1907644>
8. Stephenson, J. In a first, FDA warns company to remedy failure to post clinical trial results. JAMA Health Forum, 2(5), e211306. 2021. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2021.1306>
9. Zhang, A. D., Puthumana, J., Downing, N. S., Shah, N. D., Krumholz, H. M., & Ross, J. S. Assessment of clinical trials supporting US Food and Drug Administration approval of novel therapeutic agents, 1995–2017. JAMA Network Open, 3(4), e203284. April 21, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3284>

Uso de datos existentes para las aprobaciones regulatorias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: uso de datos históricos para solicitar licencia de medicamentos, guía de la FDA, uso de datos existentes para emular ensayos clínicos, MDL-OMOP, historias clínicas electrónicas y ensayos clínicos, facturas médicas y ensayos clínicos

Los autores del artículo que resumimos [1] han querido comprobar si las guías de la FDA para utilizar datos recopilados fuera de los ensayos clínicos (p. ej., datos de historias clínicas electrónicas [HCE] y de facturas de seguros) para evaluar la seguridad y eficacia de los productos médicos [2] son útiles. Obviamente, la mayor parte de veces estos datos se utilizarían para evaluar nuevas indicaciones clínicas de fármacos autorizados y para cumplir los requisitos de ensayos posteriores a la comercialización.

Estudios previos encontraron que pocos ensayos pueden emularse de manera factible usando facturas y / o datos estructurados de HCE. Estos investigadores analizaron la factibilidad de usar datos recopilados fuera de los ensayos clínicos para emular los ensayos pivotales que respaldan las solicitudes suplementarias de nuevos medicamentos (sNDA) y las solicitudes suplementarias de licencias biológicas (sBLA) aprobadas por la FDA entre 2017 y 2019.

Utilizando la base de datos Drugs@FDA, estos autores identificaron sNDA y sBLA para nuevas indicaciones que aprobó la FDA durante el periodo indicado, así como los estudios pivotales correspondientes. Posteriormente vincularon los datos de los ensayos pivotales a sus registros en ClinicalTrials.gov y extrajeron información sobre la indicación, los criterios de elegibilidad, los comparadores y los criterios primarios de valoración. A continuación, determinaron la proporción de ensayos para los que se podían obtener las indicaciones, el 80% de los criterios de elegibilidad, los comparadores y los criterios primarios de valoración utilizando elementos de datos y códigos de facturas y/o datos estructurados de HCE y del Modelo de Datos Comunes (MDC) de la *Observational Medical Outcomes Partnership* (OMOP), versión 5.4 (Grupo de Trabajo del MDC) (eTabla en el Suplemento 1). También realizaron análisis de

sensibilidad post hoc clasificando los comparadores placebo como determinables y reduciendo el umbral de los criterios de elegibilidad al 50%.

Resultados. Entre 2017 a 2019, la FDA aprobó 138 sNDA y sBLA para nuevas indicaciones basadas en 172 ensayos pivotales. Utilizando facturas y / o datos estructurados de las historias clínicas electrónicas HCE, se pudieron obtener las indicaciones para 56 ensayos (32,6%), al menos el 80% de los criterios de elegibilidad para 11 ensayos (6,4%), comparadores activos para 91 ensayos (52,9%) y criterios primarios de valoración para 33 ensayos (19,2%), que difieren por áreas de indicación. Hubo 1 ensayo (0,6%) para el que se pudieron obtener estos 4 tipos de información, que aumentó a 5 ensayos (2,9%) cuando se incluyeron los comparadores placebo como determinables y a 21 ensayos (12,8%) cuando se redujo el umbral de los criterios de elegibilidad al 50%.

Con los datos organizados mediante el MDC OMOP, las indicaciones se pudieron obtener para 114 ensayos (66,3%), al menos el 80% de los criterios de elegibilidad para 80 ensayos (46,5%), los comparadores activos para 91 ensayos (52,9%) y los criterios primarios de valoración para 104 ensayos (60,5%), con diferencias por áreas de indicación. Hubo 31 ensayos (18,0%) para los que se pudieron determinar los 4 criterios, que aumentaron a 42 ensayos (24,4%) cuando se contaron los comparadores de placebo como determinables y a 77 ensayos (44,8%) cuando se redujo el umbral de los criterios de elegibilidad al 50%.

Discusión. Los resultados mostraron que sólo 1 ensayo podía emularse de forma factible utilizando facturas contemporáneas y/o datos estructurados de HCE, pero que podían emularse más ensayos cuando se utilizaban datos organizados con el MDL OMOP y cuando se relajaban los criterios de elegibilidad o se permitían comparadores placebo. Estos hallazgos sugieren que es más probable que las emulaciones de ensayos objetivo complementen o difieran en su diseño de los ensayos pivotales que respaldan las aprobaciones de indicaciones suplementarias,

tal vez mediante el uso de diferentes criterios de elegibilidad o de criterios clínicos de valoración.

Los autores concluyen que futuros estudios deben investigar cómo las facturas contemporáneas y/o los datos estructurados de las HCE se pueden utilizar mejor para complementar los ensayos clínicos y evaluar la seguridad y eficacia de los productos médicos.

Fuente Original

1. Janda GS, Wallach JD, Dhodapkar MM, Ramachandran R, Ross JS. Feasibility of Emulating Clinical Trials Supporting US FDA Supplemental Indication Approvals of Drugs and Biologics. *JAMA Intern Med.* Published online October 02, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.4073 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2810307> (de libre acceso en inglés)
2. U.S Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. FDA; 2018.

Relación entre los votos del Comité Asesor y la toma de decisiones de la FDA sobre medicamentos de venta con receta, 2010-2021

(Association of Advisory Committee Votes with US Food and Drug Administration Decision-Making on Prescription Drugs, 2010-2021)

Daval CJR, Teng TW, Russo M, Kesselheim AS.

JAMA Health Forum. 2023;4(7):e231718. doi:10.1001/jamahealthforum.2023.1718

<https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2807050>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: comités consultivos de la FDA, comités asesores de la FDA, discrepancias entre la FDA y comités asesores, objetivo de los comités asesores de la FDA, sesgo de la FDA a aprobar medicamentos

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuál fue la frecuencia, los propósitos y los resultados de las votaciones de los comités asesores sobre medicamentos de uso humano de la FDA, convocados entre 2010 y 2021, y cuáles fueron las acciones correspondientes que adoptó la FDA?

Resultados. En este estudio cualitativo de 409 reuniones de comités asesores, en general, el 88% de las acciones reguladoras de la FDA coincidieron con las votaciones de los comités asesores, incluyendo las votaciones sobre aprobaciones iniciales de fármacos, aprobaciones suplementarias y acciones de seguridad. La frecuencia con la que se convocaron los comités fue disminuyendo a lo largo del tiempo.

Significado. Este estudio demostró que la FDA ha disminuido la frecuencia con la que solicita la asesoría de expertos independientes, a pesar de que siguió aceptando su criterio.

Resumen

Importancia. La FDA recurre a menudo a comités asesores independientes para tomar decisiones sobre la aprobación de medicamentos de venta con receta, o sobre su retirada del mercado. Estos comités proporcionan a la FDA una valiosa perspectiva y la oportunidad de fomentar la confianza pública mediante deliberaciones transparentes, pero las controversias recientes han suscitado dudas sobre el uso óptimo de los comités asesores de la FDA.

Objetivo. Evaluar la frecuencia, los objetivos y los resultados de las votaciones de los comités asesores sobre medicamentos de uso humano convocados entre 2010 y 2021 y las correspondientes acciones adoptadas por la FDA.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio cualitativo utilizó una revisión manual de los resúmenes de reuniones preparados por el personal de la FDA, para los 18 comités asesores de medicamentos de uso humano que estuvieron activos en cualquier momento entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de

diciembre de 2021, así como los anuncios y comunicados de prensa de la FDA, las etiquetas de los medicamentos y los datos de aprobación, las publicaciones de la industria y los comunicados de prensa de las empresas.

Principales resultados y medidas. Los resultados de las votaciones sobre cuestiones regulatorias se registraron utilizando las minutas de las reuniones. La alineación de la acción de la FDA con las votaciones de las consultas relacionadas con nuevos medicamentos e indicaciones se juzgó al cabo de un año de haberse celebrado la votación y el 30 de noviembre de 2022.

Resultados. La FDA convocó 409 reuniones de comités asesores sobre medicamentos de uso humano entre 2010 y 2021. La frecuencia con la que la FDA convocó a los comités de expertos fue disminuyendo a lo largo del tiempo, desde un máximo de 50 en 2012, a un mínimo de 18 en 2020 y 2021. Gran parte de esta disminución se produjo en las reuniones del comité que involucraron votaciones sobre aprobaciones iniciales, las cuales disminuyeron de un máximo de 26 en 2012 a un mínimo de 8 en 2021. En general, las acciones reguladoras de la FDA fueron coherentes con 262 de las 298 votaciones del comité asesor sobre aprobaciones iniciales, aprobaciones suplementarias, retiradas de los permisos de comercialización y acciones de seguridad (88%). Se aprobaron 142 de los 147 votos positivos para aprobaciones iniciales (97%) y 33 de 36 votos positivos para indicaciones suplementarias (92%), mientras que se rechazó la aprobación de 40 de los 60 votos negativos para aprobaciones iniciales (67%) y 18 de 21 votos negativos para indicaciones suplementarias (86%).

Conclusiones y relevancia. En este estudio cualitativo, hubo una concordancia consistente entre los votos de los comités consultivos y las acciones de la FDA a lo largo de los años y las áreas temáticas, pero el número de reuniones disminuyó con el tiempo. La discordancia entre las acciones de la FDA y las votaciones de los comités asesores consistió con mayor frecuencia en una aprobación tras una votación negativa del comité consultivo. Este estudio demostró que estos comités han desempeñado un papel clave en el proceso de toma de decisiones de la FDA, pero que a lo largo del tiempo la FDA ha ido disminuyendo la frecuencia con la que convoca a un comité de

expertos, aun cuando sigue implementando sus recomendaciones. El papel de los comités asesores en el panorama regulatorio actual debería definirse de forma más clara y pública.

Nota de Salud y Fármacos: Vale la pena notar que cuando el comité de asesores votó a favor de otorgar el permiso de comercialización la FDA tardó como media 74 días en conceder su autorización, en cambio cuando el comité consultivo rechazó la aprobación, la FDA tardó 700 días en aprobarla. Algunos críticos han dicho que la FDA podría estar convocando estas reuniones para obtener información sobre las barreras para la

La FDA aprueba brexpiprazol para los síntomas de agitación asociados con la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer: una decisión preocupante

(FDA approval of Brexpiprazole for agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease: A concerning decision) *Worst Pills, Best Pills*. Agosto de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)*

Tags: Rexulti, aprobación inadecuada de antipsicótico por la FDA, asociaciones de pacientes y registro de medicamentos, tratamiento Alzheimer, tratamiento demencia, Otsuka, Alliance for Aging Research, Leaders Engage on Alzheimer's Research, Us Against Alzheimer's

El 10 de mayo de 2023, la FDA aprobó una indicación suplementaria para el antipsicótico brexpiprazol (Rexulti) para tratar los síntomas de agitación asociados a la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer [1]. En una reunión del comité asesor, celebrada en abril de 2023 [2], y en una carta posterior a la FDA [3], el Grupo de Investigación de Salud de *Public Citizen* instó a la agencia a rechazar la indicación suplementaria. En nuestra opinión, los escasos beneficios del fármaco no compensan sus riesgos, y no se ha identificado ninguna población de pacientes para la que los beneficios superen sus riesgos.

Los síntomas de agitación asociados a la demencia por enfermedad de Alzheimer son un problema clínico frecuente y a menudo alarmante, y un asunto molesto tanto para los pacientes como para sus familiares. Lamentablemente, la indicación suplementaria de brexpiprazol puede ofrecer esperanzas falsas, ya que la evidencia sobre beneficios clínicamente relevantes no es del todo convincente.

La FDA aprobó por primera vez el brexpiprazol en 2015 para adultos con trastorno depresivo mayor o esquizofrenia [4]. Posteriormente, concedió a Otsuka Pharmaceutical Company Ltd. y Lundbeck Inc. una revisión acelerada para la indicación suplementaria. Todos los antipsicóticos, incluyendo el brexpiprazol, tienen una advertencia de caja negra, porque se asocian a un mayor riesgo de muerte entre los pacientes de edad avanzada que padecen demencia.

Los graves riesgos centran la atención en los escasos beneficios del brexpiprazol para los síntomas de agitación asociados a la demencia por enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, los beneficios del brexpiprazol en uno de los estudios utilizados para respaldar la aprobación suplementaria fue de tan solo 3,8 puntos en la escala del "inventario de agitación" que oscila entre 29 y 203 [5]. Se observaron mejorías en los sujetos que recibieron brexpiprazol (21,6 puntos), pero también en los que recibieron placebo (17,8 puntos) [6]. Es poco probable que la diferencia del

aprobación de los medicamentos, con la idea de identificar la forma en que podría autorizarlos. Es decir, la FDA tiende a querer aprobar todos los medicamentos [1].

Referencia

1. Frieden J, FDA Appears to Mostly Follow Its Drug Advisory Committees' Advice — "Pro-approval bias" suggests committees are used to identify barriers to approval, expert argues. *MedpageToday* July 7, 2023. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/105370>

2,2% en esta puntuación entre los grupos tenga importancia clínica para los pacientes.

El brexpiprazol es la primera opción de tratamiento —y, por ahora, la única— aprobada por la FDA para los pacientes con síntomas de agitación asociados a la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer. La indicación suplementaria puede generar cientos de millones de dólares en ventas anuales de brexpiprazol y solicitudes de otras empresas para comercializar medicamentos similares [7]. Sin embargo, los pacientes y sus familias necesitan medicamentos que ofrezcan beneficios clínicamente significativos que superen sus riesgos de forma evidente. La FDA atendería mejor a los pacientes si aplicara estándares más estrictos para aprobar nuevos medicamentos, e indicaciones suplementarias para los ya existentes.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA approves first drug to treat agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease. May 11, 2023. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-agitation-symptoms-associated-dementia-due-alzheimers-disease?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed June 6, 2023.
2. Public Citizen. Testimony before the FDA's joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee regarding brexpiprazole. April 14, 2023. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-joint-meeting-of-the-psychopharmacologic-drugs-advisory-committee-and-the-peripheral-and-central-nervous-system-drugs-advisory-committee-regarding-brexipiprazole/>. Accessed June 6, 2023.
3. Public Citizen. Letter to the FDA regarding brexpiprazole. May 3, 2023. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2656.pdf>. Accessed June 6, 2023.
4. Rexulti: Highlights of Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/205422s009lbl.pdf. Accessed June 6, 2023.
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document. NDA 205422/S-009, drug name brexpiprazole; joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Peripheral and Central Nervous System Advisory Committee. April 14, 2023. <https://www.fda.gov/media/167066/download>. Accessed June 6, 2023.
6. *Ibid*.

7. DeArment A. Otsuka/Lundbeck's Rexulti has time to build a lead in the Alzheimer's agitation market. May 11, 2023. <https://scrip.pharmaintelligence.informa.com/SC148364/Otsuka-Lundbecks-Rexulti-Has-Time-To-Build-A-Lead-In-The-Alzheimers-Agitation-Market>. Accessed June 6, 2023.

Nota de Salud y Fármacos. También puede leer una nota de Kim Witczak sobre este tema en Loco en América el 24 de mayo de 2023. No todo el mundo estuvo de acuerdo con la aprobación de la FDA del antipsicótico Rexulti para la agitación <https://www.madinamerica.com/2023/05/fda-approval-antipsychotic-rexulti/>

Withaker escribió un artículo en el *British Medical Journal* [1] en el que relata como esta aprobación de la FDA contrasta con decisiones previas que había tomado la agencia, y como la decisión de aprobar el brexpiprazol podría ser una muestra más de cómo la FDA ha ido debilitando sus estándares para la aprobación de medicamentos. A continuación, los puntos más relevantes

Es frecuente que se prescriban antipsicóticos a adultos mayores con demencia, pero las autoridades de salud siempre habían tratado de frenar esas prescripciones fuera de indicación. De hecho, el 60% de los pacientes con Alzheimer que están institucionalizados han recibido una receta de antipsicóticos, ya sea una benzodiazepina, un antidepresivo o un antiépiléptico. En 2005, después de que la FDA advirtiera sobre un aumento del 60-70% en el riesgo de muerte asociada al uso de antipsicóticos, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid establecieron la Asociación Nacional para Mejorar la Atención de la Demencia en Hogares de Ancianos, una colaboración público-privada que buscaba “reducir el uso de antipsicóticos” y “mejorar el uso de estrategias no farmacológicas”.

El coste mensual del tratamiento con brexpiprazol en EE UU es de US\$1.400, y las empresas Otsuka y Lundbeck, esperan ingresar US\$1.000 millones anuales con las ventas de este producto.

Withaker resalta los problemas de seguridad y las dudas sobre el balance-riesgo beneficio de dicho medicamento, que lleva un "recuadro negro de advertencia", para informar sobre el aumento de la mortalidad. Entre las cuatro evaluaciones de eficacia en los tres ensayos clínicos previos a su autorización, la eficacia más alta observada fue una mejora de 5,3 puntos con respecto al placebo en una escala de 174 puntos. En los dos ensayos que evaluaron la calidad de vida, no se demostró ningún beneficio ni para el paciente ni para el cuidador. En 2021, un grupo internacional de investigadores informó que la “diferencia mínima clínicamente importante” a las 12 semanas era de 17 puntos.

El riesgo de muerte fue cuatro veces mayor en los pacientes que tomaron brexpiprazol durante un período de 16 semanas en comparación con el grupo placebo. Después de considerar varios factores de confusión, la FDA concluyó que el riesgo de muerte con brexpiprazol “parece ser consistente con los riesgos conocidos del uso de otros antipsicóticos por pacientes ancianos con demencia”. Además, hay un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario, somnolencia, insomnio y eventos cardiovasculares.

En realidad, los resultados del brexpiprazol reflejaron los resultados de otros ensayos con antipsicóticos en pacientes con Alzheimer. Hace más de dos décadas se hicieron ensayos con otros antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol, pero, a diferencia del brexpiprazol, ninguno de ellos fue aprobado para tratar los síntomas conductuales en pacientes ancianos con demencia.

También es importante notar que, durante los ensayos clínicos, el brexpiprazol no aportó ningún beneficio a los pacientes inscritos en EE UU, que representan al 44% de los pacientes. El beneficio informado se basó en 125 pacientes tratados con brexpiprazol en cinco países de Europa del este y España que aportaron resultados mucho mejores que ensayos previos con brexpiprazol y con otros antipsicóticos atípicos. Estas diferencias son difíciles de explicar, y aunque la FDA espera que los patrocinadores incluyan a residentes de EE UU en los ensayos pivotaes, aprobó un producto que no aportó ningún beneficio a los estadounidenses.

A pesar de toda esta información, todo parece indicar que Otsuka promoverá este medicamento como más seguro que los otros antipsicóticos. Sin embargo, como señaló la FDA, esa comparación de seguridad favorable se incorporó al diseño de los ensayos de fase 3 de Otsuka. La edad media de los pacientes inscritos fue de 74 años, siete años más jóvenes que la edad promedio de los pacientes en los ensayos previos con antipsicóticos.

Además, la mayoría de los ensayos anteriores se habían realizado en residencias de ancianos, mientras que los ensayos con brexpiprazol inscribieron a pacientes en entornos institucionales y residenciales, una combinación que se podría esperar que produjera una población más saludable. En los ensayos con brexpiprazol, sólo se registró una muerte en el grupo placebo, una incidencia de muerte mucho menor que en los grupos placebo en los ensayos anteriores.

Varios grupos de defensa de los pacientes, como *Alliance for Aging Research*, *Leaders Engage on Alzheimer's Research* (LEAD) y *Us Against Alzheimer's*, instaron a la FDA a aprobar el brexpiprazol. La Asociación de Alzheimer también “acogió con beneplácito” la decisión, lo que sugiere que la decisión de la FDA, junto con el sentimiento del público, puede cambiar notablemente la práctica clínica.

Este apoyo público está impulsado en parte por intereses comerciales. LEAD, por ejemplo, es una “coalición de más de 200 organizaciones” que incluye entre sus miembros a Otsuka y a otras empresas farmacéuticas. La *Alliance for Aging Research*, que cuenta con 31 socios, recibe financiación de Otsuka y otras compañías farmacéuticas para “educación sanitaria sin marca y promoción de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia”.

La junta directiva de esta alianza cuenta con 17 miembros e incluye representantes de Otsuka y de otras cuatro compañías farmacéuticas, de dos compañías de marketing que ayudan a las compañías farmacéuticas a vender sus productos y de dos empresas de inversión que invierten en compañías de ciencias biológicas. El presidente de la junta, Jim Scott, trabajó anteriormente en Hoffmann-La Roche, y ahora es director ejecutivo de Applied Policy, que ofrece servicios de consultoría

para ayudar a “los proveedores y las empresas de atención médica a tener éxito”.

Referencia

1. Whitaker R. How the FDA approved an antipsychotic that failed to show a meaningful benefit but raised the risk of death. *BMJ*. 2023; 382:1801 doi: 10.1136/bmj.p1801. PMID: 37591522. <https://www.bmj.com/content/382/bmj.p1801> (de libre acceso en inglés)

Repercusiones regulatorias de la aprobación de medicamentos para la distrofia muscular en base a pruebas limitadas

(The Regulatory Repercussions of Approving Muscular Dystrophy Medications on the Basis of Limited Evidence)

Liam Bendicksen, Diana M. Zuckerman, Jerry Avorn, et al.

*Ann Intern Med.*2023;176:1251-1256. [Epub 22 August 2023]. doi:10.7326/M23-1073

<https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M23-1073>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: eteplirsén, aprobación acelerada de medicamentos, aprobación condicionada de medicamentos, ensayos confirmatorios, Exondys, distrofia muscular

Resumen

La FDA aprobó el eteplirsén (Exondys 51) para la distrofia muscular de Duchenne en 2016, a través de su programa de aprobación acelerada en base de un estudio con 12 niños. Después de un proceso de revisión contencioso y una reunión de un comité consultivo externo de alto perfil, los líderes de la FDA concluyeron que aumentos muy pequeños en los niveles de distrofina (una proteína muscular) en los pacientes tratados, tenían una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico. La aprobación de eteplirsén, y posteriormente de otros medicamentos de la misma clase a través de la misma vía, ha sido controvertida porque la evidencia que subyace a estas decisiones es cuestionable, por los retrasos en concluir los ensayos confirmatorios obligatorios posteriores a su aprobación, y por los altos precios de estos medicamentos en EE UU.

Sigue habiendo dudas sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de estos productos. Aunque la FDA fijó inicialmente un plazo hasta noviembre de 2020 para que el fabricante de eteplirsén completara un ensayo clínico que determinaría si el fármaco aporta beneficios clínicos, la empresa no completará el ensayo hasta 2024 o más tarde. La relación entre los niveles de distrofina troncada, la proteína muscular estudiada en el ensayo pivotal de eteplirsén, y los resultados clínicos sigue siendo incierta.

A pesar de los recientes cambios legislativos y regulatorios a la vía de aprobación acelerada de la FDA, la historia de eteplirsén y de medicamentos similares apunta a la necesidad de hacer reformas adicionales para equilibrar mejor la generación de evidencia con la seguridad del paciente y el acceso a medicamentos prometedores. Los legisladores y los reguladores deben tomar medidas adicionales para limitar el gasto excesivo en terapias no probadas y garantizar que los patrocinadores de medicamentos lleven a cabo ensayos confirmatorios sólidos y oportunos después de recibir la aprobación acelerada.

Gasto de los seguros médicos privados y de los pacientes en los medicamentos aprobados por la vía acelerada

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: medicamentos de eficacia incierta, gasto de bolsillo en medicamentos aprobados por vía acelerada, gasto de los seguros en medicamentos de eficacia incierta, ensayos confirmatorios

Los autores del artículo que resumimos a continuación [1] utilizaron los informes de aprobación acelerada de la FDA para identificar los pares producto-indicación a los que se concedió la aprobación acelerada entre enero de 2009 y diciembre de 2019. Se revisaron los estudios poscomercialización registrados y publicados y las cartas e informes de aprobación acelerada de la FDA para clasificar los pares producto-indicación en cuatro categorías:

- convertidos a aprobación regular basada en criterios clínicos
- convertidos a aprobación regular en base a criterios de valoración indirectos
- no convertidos a aprobación regular con estudios después de la comercialización dentro de los plazos de la FDA
- no convertidos a aprobación regular con estudios después de la comercialización fuera de los plazos de la FDA

El gasto de los planes de salud comerciales en 93 pares producto-indicación ascendió a un total de US\$1.300 millones en 2019, lo que extrapolado a todos los planes de cobertura de seguros asociados al empleo equivale a US\$9.000 millones. Los planes de salud gastaron más del doble en pares producto-indicación convertidos a aprobación regular en base a criterios de valoración indirectos que en las basadas en criterios clínicos. El gasto de los planes de salud en pares producto-indicación aún no convertidos a aprobación regular ascendió a US\$261,9 millones (US\$1.900 millones para todos los planes de salud basados en el empleo en EE UU), de los cuales el 69% se atribuyó a aquellos con estudios postcomercialización dentro de los plazos de la FDA.

El gasto de bolsillo ascendió a US\$17,5 millones, o US\$125,5 millones para todos los afiliados a planes de seguro asociados al empleo. Menos de una quinta parte del gasto de los afiliados correspondió a pares producto-indicación convertidos a aprobación regular basada en criterios clínicos. De los US\$5,9 millones (US\$42,2 millones de para todos los inscritos en los planes de seguro basado en el empleo de EE.UU.) gastados en pares producto-indicación aún no convertidos a aprobación regular, el 46% se atribuyó a aquellos con estudios posteriores a la comercialización dentro de los plazos de la FDA.

En 2019, el 75% y el 84% de los gastos de los planes de salud comerciales y de los gastos de bolsillo en productos de aprobación acelerada, respectivamente, se atribuyeron a pares producto-indicación para los que no se contaba con datos de eficacia clínica o aún no habían confirmado el beneficio clínico.

Los hallazgos son coherentes con investigaciones previas sobre el gasto de los programas federales y estatales, y apoyan las solicitudes de reformas en el reembolso de estos productos. Los pagadores deberían considerar vincular el reembolso al beneficio clínico de cada par producto-indicación que haya recibido la aprobación acelerada. Esta estrategia no sólo incentivaría a los fabricantes a completar estudios postcomercialización para

verificar el beneficio clínico y establecer tasas de reembolso más altas para ellos, sino que también limitaría los gastos de los planes de salud y de los afiliados en pares producto-indicación aprobados por la vía acelerada con valor terapéutico bajo o incierto.

Fuente Original

1. Shelley A. Jazowski, Avi U. Vaidya, Julie M. Donohue et al. Commercial Health Plan and Enrollee Out-of-Pocket Spending on Accelerated Approval Products in 2019 JAMA Intern Med. July, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.2381 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2806969>

La nueva guía de la FDA para la aprobación acelerada de los medicamentos oncológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: fortalecer guía de la FDA, ensayos clínicos de un solo brazo para aprobación regulatoria, supervivencia global criterios de valoración clínicos, supervivencia libre de progresión, mejorar estudios oncológicos, ensayos confirmatorios

La FDA aprueba aproximadamente dos terceras partes de los medicamentos oncológicos nuevos en base a criterios de valoración indirectos o subrogados. En un artículo publicado en el *New England of Medicine* [1] Gyawali B, Kesselheim AS y Ross JS nos explican que en oncología, los efectos de un fármaco sobre medidas indirectas como el tamaño del tumor suelen ser más pronunciados y surgen con mayor rapidez que los efectos sobre el estado clínico del paciente, por lo que los ensayos que utilizan este tipo de criterios de valoración pueden inscribir a menos pacientes y se completan con mayor rapidez que los ensayos que utilizan criterios de valoración clínicos, como la supervivencia, que suelen ser los que interesan a los pacientes.

El programa de aprobación acelerada ha sido muy criticado y muchos, incluyendo los autores de este artículo han solicitado reformas. El Congreso de EE UU promulgó varios cambios críticos como parte de la Ley Ómnibus de Reforma de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Omnibus Reform Act*) de 2022, y recientemente, la FDA propuso una guía que actualizaría esta vía para los medicamentos contra el cáncer. Gyawali et al aportan algunos comentarios a ese borrador de guía con el objetivo de maximizar el beneficio de la aprobación acelerada para los pacientes con cáncer.

Los autores señalan que la nueva guía de la FDA para la aprobación acelerada:

- anima a los patrocinadores a hacer ensayos aleatorios y controlados (ECA), en lugar de ensayos de un solo brazo, para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Este cambio es positivo porque las tasas de respuesta y la duración de la respuesta documentadas en los ensayos de un solo brazo suelen estar infladas en comparación con los resultados de los ECA. Además, los investigadores que realizan ensayos de un solo brazo rara vez preespecifican criterios de valoración, y los acontecimientos adversos graves pero poco frecuentes podrían tener menos probabilidades de ser identificados y atribuidos al

fármaco en estudio en un ensayo de un solo brazo que en un ECA.

- fomenta un diseño que incluya un único ECA que pueda servir como base tanto para la aprobación acelerada como para la regular. Con un diseño de este tipo, la aprobación acelerada inicial se puede conceder sobre la base de una diferencia en las medidas indirectas o subrogadas, como la tasa de respuesta, entre los grupos; y luego los investigadores pueden continuar con el seguimiento de los participantes hasta que se puedan recopilar datos sobre los criterios de valoración clínicos, que pueden constituir la base para la aprobación regular. Esta estrategia es más rápida y eficiente que diseñar un ensayo de confirmación desde cero, y podría solucionar los problemas de reclutamiento en los ensayos confirmatorios (los pacientes son renuentes a inscribirse por la posibilidad de recibir placebo en lugar del tratamiento estándar o el producto que ha recibido la aprobación acelerada).

Las recomendaciones de los autores para mejorar la guía son las siguientes:

- la guía no elimina por completo la opción de aprobar un medicamento en base a la tasa de respuesta observada en un ensayo de un solo brazo, seguido de un ensayo confirmatorio. Creemos que los ensayos de un solo brazo se deben utilizar como base para la aprobación acelerada sólo en casos excepcionales, como cuando se demuestran efectos dramáticos en cánceres ultra raros para los que no hay otras opciones de tratamiento. Incluso en esos casos, se debería utilizar como criterio de valoración la tasa de respuesta completa, en lugar de la tasa de respuesta global, ya que las respuestas parciales no son indicadores fiables de la actividad del fármaco.
- la FDA clasifica la supervivencia sin progresión como un criterio de valoración a largo plazo que se puede utilizar para confirmar el beneficio clínico, algo que consideramos inapropiado. La supervivencia sin progresión es un parámetro compuesto que mide el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Pero en muchos casos no es un criterio indirecto validado para la supervivencia global o la calidad de vida. El término "intervalo libre de progresión" puede describir con más precisión esta medida, ya que la

supervivencia no siempre mejora. Utilizando un único ensayo, si un fármaco ya ha obtenido la aprobación acelerada y está en el mercado, creemos que sólo la supervivencia global o la calidad de vida -medida con el uso de herramientas validadas- deben ser criterios de valoración clínicos aceptables a largo plazo, y el ensayo debe tener la potencia necesaria para evaluar estos criterios de valoración. Dada la importancia de los datos sobre la calidad de vida para la toma de decisiones clínicas, especialmente en el caso de cánceres avanzados, los investigadores deberían estar obligados a medir e informar sobre la experiencia de los pacientes en el ensayo único que servirá de base para la aprobación.

- la FDA menciona en su guía que los ensayos deben demostrar "la significancia clínica" de los efectos del tratamiento, además de la significación estadística, aunque definir lo que constituye la significación clínica puede ser difícil. La Sociedad Europea de Oncología Médica dispone de una escala validada (la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico), que perfecciona y actualiza continuamente y que tiene en cuenta no sólo las diferencias de mediana de supervivencia entre los grupos de tratamiento, sino también los cocientes de riesgo, el perfil de efectos tóxicos de un fármaco y sus efectos sobre la calidad de vida. Tales herramientas se podrían utilizar para tomar decisiones objetivas sobre la significación clínica.

- aunque la FDA afirma que las intervenciones en el grupo de control deben representar la terapia adecuada disponible, creemos que la norma debería ser el mejor tratamiento disponible, porque "adecuado" puede ser subjetivo.
- la guía también podría proporcionar recomendaciones sobre la censura informativa (que puede ocurrir cuando las tasas de abandono difieren entre los grupos de tratamiento por razones relacionadas con el fármaco del ensayo, como acontecimientos adversos o falta de eficacia), el cruce entre grupos de tratamiento y la terapia postprotocolo que puede afectar a los resultados de un ensayo.
- la nueva guía no explica cómo la FDA abordará las situaciones en las que los ensayos confirmatorios no detecten evidencia de beneficio clínico para los fármacos cuya aprobación se ha acelerado. Creemos que la FDA debería establecer parámetros para la retirada automática de indicaciones cuando los ensayos confirmatorios no encuentren mejoras en los resultados clínicos.

Fuente Original

1. Gyawali B, Kesselheim AS, Ross JS. The Accelerated Approval Program for Cancer Drugs - Finding the Right Balance. *N Engl J Med.* 2023 Sep 14;389(11):968-971. doi: 10.1056/NEJMp2306872.

Ensayos pivotaes de cáncer de mama que incluyen información sobre los subgrupos de mayor edad. 2012-2021

(Reporting of older subgroups in registration breast cancer trials 2012–2021).

Eochagain, C.M., Battisti, N.M.L.

Breast Cancer Res Treat 2023, 411–421. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07081-0>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: análisis de ensayos clínicos por subgrupos de edad, limitaciones de los análisis de ensayos clínicos, cáncer de mama, tratamiento del cáncer de mama, tratamientos para adultos mayores

Resumen

Introducción. Es importante informar adecuadamente los datos específicos de las poblaciones de mayor edad inscritas en ensayos de cáncer de mama, dada la alta incidencia de la enfermedad entre este grupo demográfico. Este estudio tuvo como objetivo analizar la integridad de los informes de los subgrupos de mayor edad entre los pacientes reclutados en los ensayos clínicos pivotaes que investigaron tratamientos sistémicos para el cáncer de mama.

Métodos. Se incluyeron ensayos clínicos que condujeron a la aprobación de tratamientos del cáncer de mama por parte de la FDA entre 2012 y 2021. Los informes de los estudios primarios y todas las publicaciones secundarias disponibles se evaluaron sistemática y objetivamente con respecto a la disponibilidad de datos sobre la eficacia, las características iniciales, la seguridad y los resultados en la calidad de vida entre los subgrupos de mayor edad.

Resultados. Se evaluaron 27 ensayos y 216 publicaciones. El 20,3% de los pacientes tenían ≥ 65 años. El 70,0% de los pacientes tenía un estado funcional del grupo cooperativo de oncología oriental (ECOG) de 0. Aunque el informe completo de los criterios de valoración primarios fue adecuado (72,7%), la mayoría de los criterios de valoración primarios definidos por protocolo fueron criterios de valoración indirectos o subrogados (84,8%). Los datos de supervivencia general entre las poblaciones de mayor edad no estaban disponibles en el 50,0% de los estudios. La notificación fue deficiente para los criterios de valoración secundarios de eficacia (81,8% no informados), características iniciales (70,4% no informadas), toxicidad (55,6% no informada) y resultados de calidad de vida relacionados con la salud (87,5% no informados).

Conclusión. Los hallazgos subrayan déficits significativos en la presentación de datos específicos por grupos de edad en los ensayos pivotaes de cáncer de mama. La falta de notificación de resultados clave de eficacia, seguridad y calidad de vida resalta la necesidad de establecer estándares de notificación obligatorios y de poner un énfasis específico en las prioridades y necesidades de las poblaciones de mayor edad en la notificación de ensayos clínicos pivotaes

Dificultades para tomar decisiones regulatorias sobre los medicamentos cuando los ensayos clínicos son contradictorios

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: SHIN, TRIANGLE, estudios confirmatorios, ibrutinib, linfoma de células de manto, cancelar el permiso de comercialización, AbbVie, Janssen, aprobación acelerada

En los últimos años, la FDA ha retirado adecuadamente la aprobación de más de 20 medicamentos contra el cáncer que recibieron aprobación acelerada después de que los ensayos confirmatorios no demostraran beneficio clínico. Sin embargo, para algunos, la retirada de ibrutinib para el linfoma de células del manto (LCM) merece una reflexión más profunda, porque pone de relieve los retos que pueden surgir cuando los ensayos confirmatorios aportan resultados mixtos.

En el artículo que resumimos a continuación [1], Cliff ERS, Hilal T, Kesselheim AS analizan los resultados aparentemente incoherentes de los ensayos SHINE y TRIANGLE, que se deben a las distintas poblaciones de pacientes que participaron en estos ensayos, y dicen que las agencias reguladoras deberían tener en cuenta estos matices.

En noviembre de 2013, la FDA concedió la Aprobación Acelerada a ibrutinib para el tratamiento de pacientes con LCM que habían recibido al menos una terapia previa, basándose en una tasa de respuesta global del 68% en un estudio de fase II de un solo brazo (NCT01236391). Una década después, la eficacia de ibrutinib en el LCM sigue siendo indiscutible: desde su aprobación acelerada, los inhibidores de la BTK se han convertido en la clase de fármacos de elección para tratar a los pacientes con LCM en recaída y/o refractaria (R/R) en todo el mundo. Decenas de ensayos en los que se ha utilizado ibrutinib en el LCM han aportado diferentes perspectivas sobre su uso, incluyendo dos grandes ensayos de fase III: SHINE y TRIANGLE. En abril de 2023, sin embargo, AbbVie y Janssen retiraron la indicación de aprobación acelerada para ibrutinib en el LCM en respuesta a una solicitud de la FDA por los resultados del ensayo SHINE.

¿Qué motivó esta decisión? En el estudio SHINE se detectó un aumento de muertes no relacionadas con la enfermedad en el brazo tratado con ibrutinib más quimioterapia. Según los autores del artículo, la conclusión de que ibrutinib no debería utilizarse en combinación con quimioterapia en una población de individuos de edad avanzada parece razonable. Sin embargo, esta conclusión no niega necesariamente la eficacia de ibrutinib como agente antineoplásico en el LCM.

En cambio, los resultados de TRIANGLE sugieren que ibrutinib podría tener una eficacia suficiente para reducir la necesidad, o quizás incluso sustituir el trasplante autólogo de células madre (TACM) inicial, un procedimiento asociado a una toxicidad sustancial, en pacientes más jóvenes con LCM. Este ensayo está en curso.

Los autores del artículo [1] estiman que los resultados de SHINE y TRIANGLE no se contradicen, se hicieron en poblaciones diferentes. Si bien parece seguro utilizar este fármaco en combinación con quimioterapia en pacientes jóvenes, podría ser preferible utilizarlo como agente único en pacientes de más edad.

El caso del ibrutinib pone de relieve una consideración importante en relación con la vía de aprobación acelerada. En algunos casos, los fabricantes utilizan el requisito de un ensayo confirmatorio para estos medicamentos no sólo para confirmar la aprobación, sino también para tratar de ampliar la población elegible para el medicamento, lo que puede aumentar su mercado. Pero cuando los ensayos en estas poblaciones ampliadas aportan resultados negativos, como es el caso del ibrutinib en pacientes mayores con LCM, la FDA se encuentra con el dilema de si debe responder tratando de retirar toda la indicación original.

La misma suerte corrió la romidepsina, un inhibidor de la histona desacetilasa, en su indicación para el linfoma de células T periféricas (LCTP). La romidepsina es eficaz como agente único, proporcionando respuestas duraderas en un subgrupo de pacientes con LCTP R/R (en particular el subtipo muy difícil de tratar con un fenotipo T folicular helper). Sin embargo, la FDA solicitó la retirada de romidepsina para el LCTP en 2021 después de que no mostrara un beneficio cuando se combinó con CHOP (una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en una población más amplia (y muy heterogénea) de pacientes con LCTP.

Es probable que la retirada de ibrutinib para el LCM tenga un efecto mínimo en la atención de la mayoría de los pacientes en EE UU por dos razones. En primer lugar, en los ensayos en curso, los inhibidores de BTK de segunda generación, acalabrutinib y zanubrutinib, tienen al menos una eficacia equivalente y perfiles de seguridad superiores en comparación con ibrutinib en la LCM. Por lo tanto, estos inhibidores podrían reemplazar a ibrutinib en la mayoría, si no en todos, los escenarios clínicos. En segundo lugar, ibrutinib conserva su indicación aprobada para la leucemia linfocítica crónica, lo que sugiere que seguirá estando disponible para uso fuera de indicación en pacientes con LCM en los EE UU.

Abordar el conflicto causado por los estudios SHINE y TRIANGLE puede informar y mejorar las decisiones regulatorias para los tratamientos que han recibido la aprobación acelerada. Los retiros de ibrutinib y romidepsina revelan que puede ser riesgoso realizar ensayos confirmatorios en una población que difiere de la del ensayo original o de los ensayos que llevaron a su aprobación. Si el ensayo confirmatorio aporta resultados negativos, la eficacia del fármaco en la población original podría seguir siendo incierta.

En el caso de ibrutinib, la FDA podría haber tomado una acción regulatoria más matizada en respuesta a los resultados de SHINE. Darle a la FDA una mayor flexibilidad regulatoria para limitar unilateralmente las indicaciones de medicamentos de marca (por ejemplo, a través de la legislación) permitiría a la agencia considerar los resultados de otros ensayos más allá del ensayo confirmatorio especificado para informar sobre el perfil beneficio-riesgo de un medicamento, lo que podría lograr que ajustar mejor las indicaciones aprobadas en lugar de hacer retiros completos.

En presencia de un panorama de desarrollo de fármacos oncológicos en rápida evolución, las estrategias regulatorias deben incorporar la comprensión de que el contexto en el que se utiliza un fármaco influye sustancialmente en su perfil beneficio-riesgo. Los patrocinadores de los ensayos deben evitar probar medicamentos aprobados por la vía acelerada sólo en poblaciones sustancialmente diferentes de sus aprobaciones originales, y la FDA necesita mayores opciones que una simple elección binaria entre aprobación o retiro después de evaluar los

ensayos confirmatorios. Estas consideraciones contribuirían mejor al objetivo de poner a disposición de los pacientes medicamentos suficientemente seguros y eficaces.

Fuente Original

1. Cliff ERS, Hilal T, Kesselheim AS. Complicated regulatory decision-making following inconsistent trial results: the issue with ibrutinib for mantle cell lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00821-7>

Los vínculos entre la Fundación Gates y la FDA

(*FDA ties with Gates Foundation*)

Maryanne Demasi, 4 de octubre de 2023

<https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-ties-with-gates-foundation>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: Tags: influencia de la Fundación Gates en política pública, puerta giratoria de la FDA, comisionado de la FDA, beneficios por donaciones filantrópicas

La colaboración entre el regulador de medicamentos de EE UU y la Fundación Gates ha generado preocupación por su influencia indebida en la regulación de las medidas para combatir la pandemia.

En 2017, la FDA firmó un memorando de entendimiento (MDE) [1] con la Fundación Bill & Melinda Gates [1].

En este MDE, las entidades se comprometieron a compartir información que “facilite el desarrollo de productos innovadores, incluyendo contramedidas médicas”, como pruebas diagnósticas, vacunas y tratamientos para combatir la transmisión de enfermedades durante una pandemia.

La FDA ha firmado otros MDE [2] con muchas organizaciones académicas y con organizaciones sin fines de lucro, pero pocas tienen tanto que ganar como Bill Gates, que ha invertido miles de millones en medidas para combatir la pandemia.

Los expertos han expresado su preocupación por si la Fundación Gates podría tener una influencia indebida sobre las decisiones regulatorias de la FDA sobre estas medidas.

David Gortler, que fue asesor senior del comisionado de la FDA entre 2019 y 2021, afirmó que estos MDE “le llevan a sospechar”.

“Si la Fundación Gates firma un MDE con el regulador del producto que están desarrollando, parece que podría haber un conflicto de interés. ¿Qué pasaría si todas las demás farmacéuticas hicieran exactamente lo mismo que la Fundación Gates?”, afirmó.

Gortler, que ahora es miembro del Centro de Ética y Políticas Públicas (Ethics and Public Policy Center) de Washington DC, explica que, normalmente, las reuniones entre los desarrolladores y los reguladores deberían registrarse oficialmente y estar sujetas a solicitudes a través de la Ley de Libertad de Información.

“Sin embargo, con un MDE como este se pueden eludir los requisitos habituales de transparencia de las comunicaciones

oficiales”, asegura Gortler. “Así pueden mantener sus comunicaciones en secreto”.

David Bell fue funcionario médico en la OMS y ahora trabaja como médico en salud pública y consultor en biotecnología. Él también opina que el MDE podría corromper el proceso regulatorio.

“La historia que se cuenta es que las fundaciones filantrópicas solo pueden hacer el bien porque están haciendo vacunas y salvando miles de vidas, y por eso hay que eliminar la burocracia y ayudar a la FDA a agilizar el proceso. “De otro modo, los niños morirán”, dice Bell. “Pero, en realidad, podría corromper todo el sistema”.

Y añade: “En general, las relaciones cercanas entre los reguladores y los desarrolladores generan riesgos inevitables de que surjan atajos y favores que corromperían la rigurosidad de la evaluación del producto, lo que pondría en riesgo al público”.

Puerta giratoria

La FDA ha sido criticada abiertamente por su “puerta giratoria”. De los 11 últimos comisionados de la FDA, 10 [3] han conseguido empleos en las farmacéuticas que antes regulaban.

De la misma manera, la Fundación Gates contrató a miembros de alto rango de la FDA, quienes contribuyen su conocimiento íntimo del proceso regulatorio.

Por ejemplo, Murray Lumpkin había trabajado 24 años en la FDA, donde se desempeñaba como asesor senior del comisionado de la FDA y representante de asuntos globales. Ahora, es subdirector de asuntos regulatorios [4] en la Fundación Gates, y también firmó el MDE.

Margaret Hamburg fue comisionada de la FDA entre 2009 y 2015. Ahora, forma parte del Comité Científico Asesor [5] de la Fundación Gates.

Bell no tiene dudas de que estos nombramientos son parte de la estrategia para “manipular el sistema”. Afirma: “Si yo trabajara en la Fundación Gates, seguramente contrataría a alguien como Murray Lumpkin”.

Para Bell, la única manera de resolver el problema de la puerta giratoria es incorporar una ‘cláusula de no competencia’ en sus contratos. “Se podría incluir una prohibición, durante al menos 10 años, de que los empleados de la FDA trabajen para las personas que regulaban.

La FDA no quiso responder a preguntas sobre los posibles conflictos de interés o la falta de transparencia en sus comunicaciones con la Fundación Gates. En un comunicado, afirmó:

“El proceso de toma de decisiones de la FDA se basa en la ciencia. Los exfuncionarios de la FDA no tienen influencia sobre las decisiones regulatorias. La FDA colabora con la Fundación Gates únicamente en los términos descritos en el MDE.”

Gates tiene millones en juego

Gates se jactaba de haber recibido un retorno de 20 a 1 por su inversión de US\$10.000 millones en el “financiamiento y suministro” de medicamentos y vacunas.

“Es la mejor inversión que haya hecho, escribió [6] en *The Wall Street Journal*. Hace algunas décadas, este tipo de inversiones no eran seguras, pero, hoy en día, casi siempre generan grandes rendimientos”.

En septiembre de 2019, justo antes de la pandemia, los registros de la SEC mostraron que la Fundación había comprado más de un millón de acciones a US\$18,10. Para noviembre de 2021, la fundación se deshizo de la mayor parte a un promedio de US\$300 por acción.

El periodista de investigación Jordan Schachtel informó [7] que la Fundación ganó aproximadamente US\$260 millones, 15 veces más que su inversión original, y que no pagó impuestos por la mayoría, ya que la inversión se hizo a través de la Fundación.

En *Cómo prevenir la próxima pandemia* [8], el libro que presentó recientemente, Gates advierte que las pandemias futuras son la mayor amenaza para la humanidad y que la supervivencia depende de las estrategias de preparación, con lo que él mismo se posiciona en el centro de la preparación de la agenda.

En octubre de 2019, la Fundación Gates y el Foro Económico Mundial organizaron el Event 201 [9], que reunió a agencias de gobierno, empresas de redes sociales y organizaciones de seguridad nacional para simular una respuesta a una pandemia global “ficticia”.

Las principales recomendaciones [10] del evento fueron que una crisis de ese tipo requeriría desarrollar nuevas vacunas, vigilar y controlar la información y el comportamiento de las personas, y para ello habría que organizar la cooperación y la coordinación de las industrias más importantes, los gobiernos nacionales y las instituciones internacionales.

Varias semanas después, cuando comenzó la pandemia de la covid-19, muchos aspectos de este ‘escenario hipotético’ se convirtieron en una aterradora realidad.

La Fundación Gates, que posee acciones [11] en una variedad de empresas farmacéuticas, incluyendo Merck, Pfizer y Johnson & Johnson, ahora se adjudica [12] una influencia significativa sobre la dirección de la respuesta global a la pandemia: asegura que su meta es “vacunar al mundo entero” con una vacuna contra la covid-19.

Dominio global

La Fundación Gates ha aportado millones para financiar a ONG, medios de comunicación de masas y agencias internacionales, que le han dado a Gates una influencia política significativa.

Con las contribuciones financieras a los medios de comunicación, Gates ha obtenido una cobertura favorable en los medios. En el sitio web de la Fundación [13], se jacta de haber contribuido casi US\$3,5 millones a *The Guardian* entre 2020 y 2023.

El regulador de medicamentos del Reino Unido (el MHRA) reveló [14] que había recibido aproximadamente US\$3 millones en financiamiento proveniente de la Fundación Gates en 2022, que se distribuirían a lo largo de varios años financieros.

El candidato a presidente Robert F Kennedy Jr. llamó a Gates “el hombre más poderoso en salud pública” porque se las arregló para dirigir la estrategia de la OMS contra la pandemia y concentrarla principalmente a la vacunación.

En una entrevista [15], Kennedy afirmó que la OMS “ruega y sigue órdenes” para recibir el financiamiento de Gates, que ahora llega a más del 88% [16] del total de las donaciones que la OMS recibe de fundaciones filantrópicas.

“Creo que [Gates] piensa que tiene algún tipo de nombramiento divino para salvar al mundo mediante la tecnología”, agregó. “Piensa que la única forma de alcanzar una buena salud está dentro de una jeringa”.

El CEO de la Fundación Gates, Mark Suzman, respondió a las preocupaciones de que la fundación tiene una “influencia desproporcionada sobre las agendas nacionales y globales, sin ninguna responsabilidad formal frente a los votantes ni a los organismos internacionales”.

Suzman admitió en su carta anual de 2023 [17] que “es verdad que entre nuestros dólares, nuestra voz y nuestro poder de convocatoria, tenemos cierto nivel de acceso e influencia que muchos otros no tienen”.

Y agregó: “Pero no se equivoquen: cuando hay una solución que puede mejorar la subsistencia de las personas y también salvar vidas, la defenderemos con persistencia. No dejaremos de usar nuestra influencia ni nuestros compromisos monetarios hasta que hallemos una solución”.

Referencias

1. US Food and Drug Administration. Memorandum of Understanding between the Food and Drug Administration and the Bill & Melinda Gates Foundation. 18 de diciembre de 2017. <https://www.fda.gov/about-fda/non-profit-and-other-mous/mou-225-17-019>
2. US Food and Drug Administration. FDA Memoranda of Understanding. 9 de noviembre de 2020. <https://www.fda.gov/about->

- [fda/patnerships-enhancing-science-through-collaborations-fda-fda-memoranda-understanding](https://www.fda.gov/patnerships-enhancing-science-through-collaborations-fda-fda-memoranda-understanding)
3. Demasi, M. Time to ban drug advertising on TV in America? *Maryanne Demasi*. 30 de mayo de 2023. <https://maryannedemasi.substack.com/p/time-to-ban-drug-advertising-on-tv>
 4. Bill & Melinda Gates Foundation. Murray M. Lumpkin. Deputy Director, Regulatory Affairs. <https://www.gatesfoundation.org/about/leadership/murray-m-lumpkin>
 5. Bill & Melinda Gates Foundation. Scientific Advisory Committee. <https://www.gatesfoundation.org/about/leadership/scientific-advisory-committee>
 6. Gates, B. Bill Gates: The Best Investment I've Ever Made. *The Wall Street Journal*. 16 de enero de 2019. <https://www.wsj.com/articles/bill-gates-the-best-investment-ive-ever-made-11547683309>
 7. Schachtel, J. Bill Gates secured hundreds of millions in profits from mRNA stock sales before suddenly changing tune on vaccine technology. *The Dossier*. 31 de enero de 2023. <https://www.dossier.today/p/bill-gates-secured-hundreds-of-millions>
 8. Gates, B. How to Prevent the Next Pandemic. Penguin Random House. <https://www.penguinrandomhouse.com/books/704751/how-to-prevent-the-next-pandemic-by-bill-gates>
 9. Johns Hopkins Center for Health Security. Event 201. <https://centerforhealthsecurity.org/our-work/tabletop-exercises/event-201-pandemic-tabletop-exercise>
 10. Johns Hopkins Center for Health Security. Event 201. <https://centerforhealthsecurity.org/our-work/tabletop-exercises/event-201-pandemic-tabletop-exercise>
 11. Bank, D., Buckman, R. Gates Foundation Buys Stakes in Drug Makers. *The Wall Street Journal*. 17 de mayo de 2002. <https://www.wsj.com/articles/SB1021577629748680000>
 12. Banco, E., Furlong, A., Pfahler, L. How Bill Gates and partners used their clout to control the global Covid response — with little oversight. *Politico*. 14 de septiembre de 2022. <https://www.politico.com/news/2022/09/14/global-covid-pandemic-response-bill-gates-partners-00053969>
 13. Bill & Melinda Gates Foundation. Committed grants. <https://www.gatesfoundation.org/about/committed-grants/2020/09/inv017377>
 14. GOV.UK. Freedom of Information on funding from the Bill and Melinda Gates Foundation (FOI 22/035). 31 de mayo de 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/freedom-of-information-responses-from-the-mhra-week-commencing-31-january-2022/freedom-of-information-on-funding-from-the-bill-and-melinda-gates-foundation-foi-22035>
 15. Valuetainment Podcast. Episode 484: Robert Kennedy Jr. Destroys Big Pharma, Fauci & Pro-Vaccine Movement. 3 de julio de 2020. <https://soundcloud.com/user-557071035/episode-484-robert-kennedy-jr-destroys-big-pharma-fauci-pro-vaccine-movement>
 16. Carbonaro, G. How is the World Health Organization funded, and why does it rely so much on Bill Gates? *EuroNews.next*. 3 de febrero de 2023. <https://www.euronews.com/next/2023/02/03/how-is-the-world-health-organization-funded-and-why-does-it-rely-so-much-on-bill-gates>
 17. Suzman, M. 2023 Gates Foundation Annual Letter. Bill & Melinda Gates Foundation. 16 de enero de 2023. <https://www.gatesfoundation.org/ideas/articles/2023-gates-foundation-annual-letter>

La FDA emite aviso por no presentar los resultados del ensayo clínico

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: Light Sciences Oncology, transparencia en los resultados de los ensayos clínicos, acción regulatoria de la FDA, publicación de resultados de ensayos clínicos

En virtud de la Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de 2007, los patrocinadores deben presentar determinados resultados de los ensayos clínicos a ClinicalTrials.gov, por lo general en el plazo máximo de un año, prorrogable, tras la finalización del ensayo. La solicitud de prórroga se debe presentar dentro del plazo de un año. Cuando esto no se cumple, la FDA puede multar a los transgresores de la ley hasta con US\$10.000 diarios, pero pocas veces lo hace.

Según informa Endpoints [1], la FDA, el 29 de julio de 2023 mandó un aviso de incumplimiento a *Light Sciences Oncology* por no haber informado los resultados de un ensayo clínico que concluyó en 2017. La empresa solicitó una prórroga en 2018, pero lo hizo fuera de plazo. La FDA ya había enviado una carta a la empresa en 2022, solicitando la presentación de resultados en un plazo de 30 días, y advirtiendo que de no hacerlo enfrentaría medidas regulatorias.

En el aviso de julio, la FDA volvió a otorgar a la empresa 30 días para presentar los resultados a partir de la recepción de la notificación. *Light Sciences* presentó los datos el 2 de agosto, pero aún no se han publicado en ClinicalTrials.gov.

Esta carta responde a la presión que ha estado recibiendo la FDA, por parte de grupos de defensa de los consumidores y por los legisladores, para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos obligando a que los patrocinadores de los ensayos cumplan las normas.

Entre los grupos que han presionado a la FDA se encuentra *Universities Allied for Essential Medicines North America* y *TraspariMed*.

Fuente Original

1. Lia de Groot. FDA issues rare notice of noncompliance for not reporting clinical trial results. *Endpoints*, 17 de agosto de 2023. <https://endpts.com/light-sciences-oncology-receives-rare-notice-of-noncompliance-by-fda/>

Ver la carta de la FDA en este enlace

<https://www.fda.gov/media/170685/download?attachment>

La Guía de la FDA sobre el consentimiento informado en la investigación clínica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: guía de la FDA, los CEI y el consentimiento informado, los investigadores clínicos y el consentimiento informado, regulación de los ensayos clínicos

Nota de Salud y Fármacos: Hemos decidido publicar esta noticia porque es importante conocer las decisiones que ha tomado la FDA, sin embargo, no estamos de acuerdo con todas las recomendaciones que se incluyen en esta guía.

El 15 de agosto de 2023, la FDA publicó la versión final de su guía sobre el consentimiento informado [1], cuyo primer borrador se había divulgado en 2014, casi 10 años antes. Varios grupos de abogados han comentado esta guía. A continuación, resumimos algunos de esos comentarios.

El *National Law Review* [2] dijo que la nueva guía se basa en la experiencia en investigación clínica que se ha acumulado durante la última década, incluyendo la investigación llevada a cabo durante la pandemia de covid-19. La guía final ofrece importantes aclaraciones y ejemplos para los comités de ética en investigación (CEI), los investigadores y los patrocinadores, y entre otras cosas dice lo siguiente:

Responsabilidades de los CEI

Los CEI siguen siendo los responsables de revisar y aprobar los formularios de consentimiento, que deben adherirse a los requisitos reglamentarios y garantizar que el proceso de toma del consentimiento informado protege adecuadamente los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en la investigación clínica, para ello, los CEI:

- Deben revisar y aprobar todos los materiales utilizados en el proceso de consentimiento informado, no sólo el formulario de consentimiento informado en sí, sino también los materiales de reclutamiento y cualquier otro material informativo que se quiera proporcionar a los posibles sujetos.
- Los CEI deben revisar la adecuación e idoneidad de la redacción utilizada en el formulario de consentimiento informado, así como su extensión y presentación general con el objetivo de garantizar que no sea demasiado complejo, legalista o abrumador para los posibles sujetos.
- Los CEI deben confirmar que los investigadores solicitarán el consentimiento de manera que se minimice la posibilidad de coacción e influencia indebida. Deben confirmar que el consentimiento se documentará adecuadamente y que cualquier método alternativo para obtener el consentimiento respetará los objetivos del proceso de consentimiento informado.
- Los CEI deben establecer procedimientos para la revisión oportuna, eficiente y eficaz de la información nueva que les provea la industria o los investigadores sobre la investigación, o los cambios en la investigación clínica que puedan afectar la decisión del participante de permanecer en el estudio. Los CEI también deben revisar y aprobar cualquier cambio que se tenga que hacer al consentimiento informado.

La guía proporciona ejemplos de situaciones en las que no es necesario proporcionar información adicional, como cuando el sujeto ha finalizado su participación activa en el estudio o cuando es improbable que la nueva información afecte a la decisión del sujeto de seguir participando en el estudio, y aclara que ciertos cambios administrativos, como la corrección de errores tipográficos u ortográficos o cambios en los números de teléfono, pueden presentarse en cualquier momento y no requieren revisión y aprobación formal.

- El CEI tiene la responsabilidad final de determinar si, como parte del proceso de consentimiento informado, se debe proporcionar a los sujetos información sobre los intereses financieros de los investigadores principales.

Responsabilidades del investigador clínico

- Los investigadores deben notificar al CEI el proceso de consentimiento y proporcionar copias de toda la información relacionada con la investigación que se vaya a compartir con los posibles participantes. Los investigadores deben recibir la aprobación del CEI antes de reclutar e inscribir sujetos en el ensayo; y a medida que va avanzando la investigación deben actualizar al CEI y hacer las revisiones necesarias al proceso y a la información.
- Los investigadores sólo deben delegar la responsabilidad de obtener el consentimiento informado a personas calificadas por su educación, capacitación y experiencia; que conozcan la investigación clínica específica y que tengan la capacitación y credenciales apropiadas para responder preguntas o atender las inquietudes de los sujetos (es decir, a los profesionales de la salud, no a los coordinadores de los estudios).
- Los investigadores también deben considerar otras medidas, como involucrar a otra persona en el proceso de consentimiento que no tenga un conflicto de interés potencial o real, o implementar un monitoreo independiente del proceso de consentimiento.

Responsabilidades del patrocinador

Si el patrocinador entrega a los investigadores un modelo de formulario de consentimiento para su adaptación y uso en la investigación, el patrocinador debe proporcionar rápidamente al investigador cualquier revisión o modificación del formulario modelo y trabajar con el investigador para asegurar que el CEI revise y apruebe dichas modificaciones o revisiones.

Para investigaciones clínicas multicéntricas revisadas por más de un CEI, el patrocinador deberá compartir las modificaciones sustanciales hechas por un CEI local con todos los otros investigadores y sus CEI. El patrocinador deberá considerar compartir esta información utilizando un modelo de formulario de consentimiento modificado. Para investigaciones multicéntricas con un CEI central que coopera con los CEI locales, el patrocinador deberá enviar las modificaciones sustanciales al CEI central.

Los patrocinadores de estudios con dispositivos médicos que tengan personal presente durante los procedimientos de investigación o durante las visitas de seguimiento, o que de otra manera realicen actividades que afecten directamente al sujeto, deberán describir dichas actividades en el formulario de consentimiento informado.

El análisis de Ropes and Grey [3] añade detalles a lo mencionado previamente, enfatizando los cambios con respecto a la guía que hasta ahora había estado vigente. Según ellos la guía...

- Agiliza la revisión de los formularios de consentimiento informado por parte de los CEI. Los CEI no tienen que revisar los cambios al consentimiento informado que resulten de corregir errores tipográficos y ortográficos, los cambios en la información de contacto y traducciones de los formularios de consentimiento a idiomas distintos del inglés.

- la FDA anima a los investigadores a utilizar métodos y tecnologías innovadores en el consentimiento informado para ayudar a comunicar y educar a los participantes en la investigación. El CEI es responsable de revisar los materiales de consentimiento informado y asegurar la adecuación y conveniencia de la redacción de estos materiales.

Reconociendo que un formulario de consentimiento informado extenso no siempre comunica la información a los sujetos de forma eficaz, la FDA dijo que se pueden usar imágenes y diagramas, y otras "otras ayudas visuales" sugiriendo que se pueden utilizar vídeos u objetos tridimensionales para facilitar la comunicación durante el proceso de consentimiento informado.

Para los sujetos con discapacidades físicas o sensoriales, la FDA recomienda que los investigadores proporcionen "modificaciones razonables y ayudas y servicios auxiliares cuando se requiera para satisfacer las necesidades específicas de la población que participa en el estudio", por ejemplo, grabaciones en audio del contenido del formulario de consentimiento o formularios de consentimiento con letra de texto ampliada.

- Se pueden utilizar nuevas tecnologías para obtener el consentimiento a través de mecanismos que no sean los formularios de consentimiento en papel, refiriéndose al consentimiento electrónico, pero advierte que una discusión puramente oral del consentimiento informado no es suficiente. La Guía Final establece que "en situaciones en las que el documento firmado no se puede recuperar... y el consentimiento electrónico no está disponible, es aceptable conservar para los registros del estudio una imagen fotográfica del formulario de consentimiento firmado junto con un certificado de la persona que introduce la fotografía en los registros del estudio que indique cómo se obtuvo la fotografía y que se trata de una fotografía del formulario de consentimiento informado firmado por el sujeto". Esto puede ser útil, por ejemplo, si un sujeto está aislado con una enfermedad infecciosa, firma un formulario en papel mientras está aislado y toma una fotografía del formulario firmado en su teléfono inteligente, que luego se envía por mensaje de texto al investigador.

- Describe como comunicar nueva información a los sujetos: se especifican las circunstancias en que no será obligatorio compartir información sobre la investigación clínica con el sujeto. Por ejemplo, como se ha mencionado antes, en la mayoría de los casos en los que un sujeto ha finalizado su participación activa en el estudio y en los casos en los que es improbable que la información afecte a la voluntad del sujeto de continuar en el estudio.
 - la FDA analiza en profundidad la comunicación a los sujetos de "información nueva significativa (por ej., cambios en el protocolo, nuevos hallazgos relacionados con la seguridad) que podrían afectar la voluntad del sujeto de continuar su participación en el ensayo clínico". En tales situaciones, el CEI debe informar a los sujetos sobre los cambios al protocolo y sobre la seguridad. En estos casos el CEI es responsable de determinar (1) "si se debe proporcionar la nueva información a los sujetos actualmente inscritos y darles la oportunidad de afirmar su voluntad de continuar en la investigación"; y (2) "si el investigador debe proporcionar la nueva información a los sujetos actualmente inscritos, ya sea con un documento de consentimiento informado revisado o con un método alternativo...".
 - La FDA también proporciona ciertas aclaraciones sobre la forma de comunicar la nueva información a los sujetos y cómo registrar la retirada del sujeto. Se pueden utilizar métodos alternativos de comunicación "como un apéndice al consentimiento u hoja informativa" para comunicar información nueva significativa a los sujetos. En tales casos, "se debe pedir al sujeto inscrito que firme y feche el apéndice de consentimiento o la hoja informativa" y "se debe proporcionar al sujeto una copia del apéndice de consentimiento o de la hoja informativa firmada y fechada".
 - Los investigadores no necesitan compartir información nueva significativa con (1) "sujetos que hayan finalizado su participación activa en el estudio... a menos que la nueva información se refiera a riesgos que puedan manifestarse después de dicha participación" y (2) "sujetos que sigan participando activamente... cuando el cambio probablemente no afecte su decisión de continuar en el estudio (por ejemplo, un aumento en el número de sujetos del estudio)".
 - Cambio en la información de contacto: El consentimiento de los sujetos no es necesario cuando se cambia la información de contacto de la(s) persona(s) con la(s) que el sujeto puede ponerse en contacto para realizar preguntas sobre sus derechos o para informar de un daño relacionado con la investigación. La nueva información de contacto "puede entregarse al sujeto durante una visita o enviarse por correo al sujeto en un sobre para proteger su privacidad".
- Aborda los conflictos de intereses del investigador: la Guía final aconseja a los investigadores que consideren los efectos de sus posibles conflictos de intereses en las investigaciones clínicas, y agrega que los CEI tienen la responsabilidad final de determinar si el proceso de consentimiento informado debe incluir la divulgación de los conflictos de interés financiero de los investigadores. Esto sugiere que los CEI deben tener procesos para exigir la divulgación de los intereses financieros de los investigadores al CEI.

- Muestra cómo gestionar las plantillas/modelos de formularios de consentimiento informado: El patrocinador suele proporcionar a los centros de estudio modelos de formularios de consentimiento informado. La FDA ofrece recomendaciones sobre cómo se deben comunicar a los investigadores los cambios a los formularios modelo sugeridos por la FDA.
- Habla de las interacciones patrocinador-sujeto: En la Guía final, la FDA aborda un escenario en el que el personal del patrocinador puede estar presente para observar ciertos procedimientos del estudio. La FDA establece que la presencia del personal del patrocinador debe informarse a los sujetos durante el proceso de consentimiento informado.
- Discute la posibilidad de participar en múltiples investigaciones: la FDA desaconseja la inscripción simultánea de un sujeto en más de una investigación clínica. Sin embargo, reconoce que la inscripción de un sujeto en más de un estudio a la vez podría ser apropiada en ciertas circunstancias. Entre ellas se incluyen los ensayos de enfermedades raras que evalúan diferentes aspectos de una afección o una investigación clínica de un nuevo fármaco y un dispositivo de diagnóstico in vitro complementario.

En la Guía final, la FDA sigue haciendo hincapié en el papel de las leyes de privacidad, y exige que los formularios de consentimiento informado incluyan "[una] declaración que describa en qué medida, en su caso, se mantendrá la confidencialidad de los registros que identifiquen al sujeto y que señale la posibilidad de que la FDA pueda inspeccionar los registros".

La FDA hace hincapié en que puede haber varias partes que requieran acceso a los registros de los pacientes, como "el patrocinador del estudio, el equipo de investigación, los organismos reguladores y/o los miembros del comité de ética", y que esta información debe comunicarse a los sujetos durante el proceso de consentimiento informado.

Sin embargo, "la revisión preliminar del historial del paciente y el registro de información limitada se considera preparación para una investigación clínica, no entra dentro de la definición de investigación clínica y, por lo tanto, no requiere consentimiento informado".

En la Guía final, la FDA mantiene su posición de que se deben conservar los datos "recopilados sobre los sujetos hasta el momento de su retiro de las investigaciones clínicas". La FDA enfatiza que la eliminación de registros tras el retiro de un sujeto "socavaría la validez científica y, por lo tanto, la integridad ética" de un estudio. La FDA señala que se debe informar a los sujetos, en el documento de consentimiento, que los datos recopilados hasta el momento de su retiro seguirán siendo parte de la base de datos del estudio y no podrán ser eliminados.

La FDA destaca a lo largo de la Guía final los roles que desempeñan los diferentes tipos de personas en el proceso de consentimiento informado. Específicamente:

- Obtención del consentimiento individual: la FDA establece en la Guía final que el proceso de consentimiento puede ser

delegado por el investigador a terceros, pero "el investigador sigue siendo responsable de garantizar que se obtenga un consentimiento informado con validez legal" y el individuo que obtenga el consentimiento debe tener "conocimientos y la capacitación y las credenciales adecuadas, y debe poder abordar cualquier pregunta o inquietud que el sujeto pueda tener sobre el estudio y/o los procedimientos alternativos" u otros tratamientos, si los hubiera, que podrían ser ventajosos para el sujeto. Esto sugiere que la FDA podría esperar que la persona que obtiene el consentimiento sea un profesional de la salud, a diferencia de un coordinador de investigación que no tiene esos conocimientos.

- Traductor: La FDA establece que cuando se utiliza un traductor durante el proceso de consentimiento, "el traductor debe hablar con fluidez tanto el inglés como el idioma del sujeto" y que "puede ser apropiado tener un traductor disponible para todas las visitas del estudio para transmitir información entre el sujeto y el personal del estudio". La FDA también enfatiza que en el caso de una investigación pediátrica en la que el sujeto de la investigación habla inglés, pero el padre que otorga el permiso parental no, "el niño que participará en la investigación no debe ser utilizado como intérprete para los padres, aunque el niño habla inglés con fluidez y pueda dar su consentimiento.
- Testigo del proceso de consentimiento informado: a menudo, para sujetos que no entienden inglés o que tienen un bajo nivel de alfabetización se utiliza un documento de consentimiento informado breve que declara que los elementos del consentimiento informado se han presentado oralmente al sujeto. Las regulaciones de la FDA exigen que cuando se utiliza un formulario tan breve, este presente un testigo, y se deberá firmar tanto el formulario breve como un resumen escrito de lo que se le dice al sujeto. La Guía Final proporciona varias recomendaciones para los testigos, incluyendo que el testigo no esté relacionado con el tema de investigación y sea independiente del equipo de investigación.
- Representantes legalmente autorizados: la FDA también enfatiza la importancia de incluir a personas con discapacidad cognitiva en las discusiones sobre consentimiento informado, en la medida de lo posible, y recomienda que se les ofrezca la oportunidad de designar a un representante legalmente autorizado ("LAR"). La FDA afirma: "Si bien algunos posibles sujetos, como aquellos con deterioro cognitivo profundo, no podrán contribuir a la decisión de consentimiento, otros podrán designar un LAR, definir los límites de su propia participación en la investigación o permanecer involucrados activamente. en la decisión de inscribirse y permanecer inscrito en la investigación.

Fuente Original

1. FDA. Informed Consent: Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, Agosto 2023
<https://www.fda.gov/media/88915/download>
2. Jennifer S. Geetter, Anisa Mohanty, Sam Siegfried of McDermott Will & Emery FDA Issues Final Guidance on Informed Consent in Clinical Investigations Resumir y juntar con siguientes. National Law Review, 8 de septiembre de 2023
<https://www.natlawreview.com/article/fda-issues-final-guidance-informed-consent-clinical-investigations>

3. David Peloquin, Gregory H. Levine, Mark Barnes. FDA Finalizes Guidance on Informed Consent for Clinical Investigations. Ropes&Grey, 23 de Agosto de 2023.

<https://www.ropesgray.com/en/insights/alerts/2023/08/fda-finalizes-guidance-on-informed-consent-for-clinical-investigations> (de libre acceso en inglés)

Consideraciones para ejecutar ensayos clínicos con productos médicos durante catástrofes y emergencias de salud pública
(*Considerations for the conduct of clinical trials of medical products during major disruptions due to disasters and public health emergencies*)

FDA, septiembre 2023

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-conduct-clinical-trials-medical-products-during-major-disruptions-due-disasters-and> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: guía de la FDA, emergencias de salud pública, ensayos clínicos durante emergencias de salud públicas

Esta guía recomienda estrategias que los patrocinadores de ensayos clínicos con productos médicos pueden considerar cuando se produce una interrupción importante en la realización y en las operaciones de los ensayos clínicos debido a desastres o

emergencias de salud pública, que pueden incluir, entre otros, huracanes, terremotos, conflictos militares, brotes de enfermedades infecciosas o ataques bioterroristas. En el apéndice de esta guía se explican estas estrategias con detalle, dando respuesta a las preguntas que la Agencia ha recibido sobre la realización de ensayos clínicos durante crisis graves.

La FDA publica un borrador de guía sobre la evidencia confirmatoria de los ensayos clínicos
(*FDA issues draft guidance regarding confirmatory evidence of clinical trials*)

FDA, 18 de septiembre de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-draft-guidance-regarding-confirmatory-evidence-clinical-trials> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: guía de la FDA, ensayos clínicos confirmatorios, ensayos clínicos post-comercialización

Hoy, el CDER (*Center for Drug Evaluation and Research* o Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos), junto con el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (*Center for Biologics Evaluation and Research* o CBER) y el Centro de Excelencia en Oncología (*Oncology Center of Excellence*) de la FDA, publicaron el borrador de la Guía para Demostrar Evidencia Substancial de Efectividad en base a una Investigación Clínica Adecuada y Bien Controlada (*Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness based on One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence*).

Esta guía (Guía de Evidencia Confirmatoria) complementa el borrador de las guías para la industria *Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* (diciembre de 2019) y *Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* (mayo de 1998).

La guía *Confirmatory Evidence* complementa y amplía las recomendaciones del borrador de guía *Substantial Evidence of Effectiveness* de 2019 al proporcionar más detalles sobre el uso de datos extraídos de una o más fuentes (por ejemplo, datos clínicos, datos mecanísticos, datos de animales) para respaldar los resultados de una investigación clínica adecuada y bien controlada. También proporciona ejemplos de tipos de datos que se podrían considerar evidencia confirmatoria. Es importante destacar que esta guía hace hincapié en la necesidad de que los

patrocinadores empiecen a hablar pronto con la agencia para que puedan obtener pruebas sustanciales de eficacia, haciendo una investigación clínica adecuada y bien controlada y obteniendo evidencia confirmatoria.

Aunque los estándares de la FDA para demostrar eficacia no han cambiado desde la publicación de la guía de 1998, el desarrollo de la ciencia y de los fármacos y de los productos biológicos han evolucionado, ocasionando cambios en los tipos de programas de desarrollo de los productos que se presenta a la agencia. Esta guía publicada hoy, junto con el borrador de guía de 2019, aportan información adicional sobre la flexibilidad en la cantidad y el tipo de evidencia necesarias para establecer eficacia.

Los patrocinadores, al evaluar la conveniencia de establecer pruebas sustanciales de eficacia mediante una investigación clínica adecuada y bien controlada y pruebas confirmatorias, deben tener en cuenta el contexto clínico de la terapia propuesta. Las consideraciones específicas de la enfermedad o afección pueden ser relevantes para determinar si la estrategia es apropiada.

Aunque las consideraciones de seguridad están fuera del alcance de esta guía, la toma de decisiones sobre un programa de desarrollo de fármacos también debe tener en cuenta los datos necesarios para demostrar que un fármaco es seguro. El hallazgo de evidencia sustancial de eficacia es necesario, pero no suficiente para recibir la aprobación de la FDA. Para aprobar un producto también hay que verificar que el medicamento es seguro para el uso previsto.

La FDA cambia la estrategia para hacer inspecciones

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (4)

Tags: inspecciones de la FDA, inspecciones remotas, confianza en inspecciones de agencias regulatorias, inspecciones de plantas de manufactura de medicamentos in previo aviso, inspecciones según riesgo

La FDA, para mejorar el control que tiene sobre los productos que regula ha revisado su estrategia para inspeccionar las plantas de producción, tanto de alimentos como de productos farmacéuticos. La oficina de calidad de los medicamentos publicó su documento “Para entender las formas de seleccionar sitios de acuerdo a riesgo del CDER” (*Understanding CDER’s Risk-Based Site Selection Modes*). Está disponible en: <https://www.fda.gov/media/116004/download> y hay una presentación más didáctica que ha elaborado la FDA en este otro enlace <https://www.fda.gov/media/172786/download>

En octubre, *Applied Clinical Trials* publicó un resumen de estos cambios. Según esa nota, algunas de ellos surgen de que durante la pandemia de covid-19, la FDA empezó a depender más de las supervisiones remotas y fomentó que hubiera mayor colaboración con los programas de inspección extranjeros.

Entre otras cosas, la oficina de asuntos regulatorios de la FDA (*Office of Regulatory Affairs u ORA*) ha reanudado las inspecciones en el extranjero, incluyendo en China, y está implementando programas piloto para hacer inspecciones no anunciadas de las instalaciones de fabricación en China e India. También ha ampliado la colaboración con agencias reguladoras europeas y de otros países para aceptar sus inspecciones, en virtud de acuerdos de reconocimiento mutuo.

La FDA escogerá los lugares que piensa inspeccionar según el riesgo de encontrar deficiencias.

Estas iniciativas responden a mandatos del Congreso de EE UU. En virtud de la Ley Ómnibus de Reforma de Alimentos y

Medicamentos (*Food and Drug Omnibus Reform Act o FDORA*) promulgada a finales de 2022, los legisladores alentaron a la FDA a realizar más inspecciones sin previo aviso en establecimientos farmacéuticos extranjeros, alejándose de la práctica habitual de la FDA de programar visitas a sitios extranjeros con anticipación para garantizar el acceso a las instalaciones. A la vez, FDORA tenía como objetivo reducir las visitas innecesarias a sitios extranjeros y para ello aprobó la ampliación del acuerdo de reconocimiento mutuo con contrapartes regulatorias extranjeras confiables, para obtener informes e información relacionada con las inspecciones previas a la aprobación, así como de las visitas más rutinarias a los sitios de fabricación.

El énfasis de la FDA en tener en cuenta los factores de riesgo al planificar la supervisión de productos también se aplica a la supervisión de las investigaciones en biomedicina (*Bioresearch Monitoring o BIMO*), un esfuerzo también alentado por una disposición en FDORA que aclara que la FDA puede realizar inspecciones BIMO y qué sitios e instalaciones están sujetos a esta supervisión y deben proporcionar registros y otro tipo de información.

La FDA emitió una guía en abril que hace recomendaciones a la industria sobre la implementación de un enfoque basado en el riesgo para monitorear los estudios de investigación sobre medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y productos combinados para humanos.

Fuente Original

1. Jill Wechsler, FDA Inspections Face Continued Overhaul and Changes. *Applied Clinical Trials*, *Applied Clinical Trials* 2023;32 (10) <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/fda-inspections-face-continued-overhaul-and-changes>

Consideraciones para el uso de datos y evidencia de la práctica clínica para respaldar la toma de decisiones regulatorias para medicamentos y productos biológicos. Guía para la industria

(*Considerations for the use of Real-World Data and Real-World Evidence to support regulatory decision-making for drug and biological products guidance for industry*)

FDA, agosto de 2023

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags; estudios observacionales para aprobación regulatoria, estudios observacionales para registro de medicamentos, datos de la práctica clínica, Ley de Curas del Siglo XXI, debilitar los estándares de la FDA

La Ley de Curas del Siglo XXI (*The 21st Century Cures Act*, Ley de Curas), promulgada el 13 de diciembre de 2016, tiene como objetivo acelerar el desarrollo de productos médicos y comercializar las innovaciones de manera más rápida y eficiente a los pacientes que las necesitan. Entre otras disposiciones, la Ley de Curas agregó la sección 505F a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) (21 U.S.C.

355g). De conformidad con esta sección, la FDA creó un marco para un programa (Programa RWE) para evaluar el uso potencial de la evidencia de la práctica clínica (del mundo real o RWE) en la toma de decisiones regulatorias.

La FDA está emitiendo esta guía como parte de su Programa RWE para satisfacer, en parte, el mandato bajo la sección 505F de la Ley FD&C de emitir guías sobre el uso de RWE para ayudar a respaldar la aprobación de una nueva indicación para un medicamento ya aprobado bajo la sección 505. (c) de la Ley FD&C o para ayudar a respaldar los requisitos de estudios posteriores a la aprobación.

La guía final, publicada el 30 de agosto de 2023, se puede acceder en este enlace

<https://www.fda.gov/media/171667/download>

Regulatory News [1] hizo un comentario a esta guía en la que señala lo siguiente:

La guía se centra en diseños de estudios clínicos sin intervención (es decir estudios observacionales), como estudios de cohortes observacionales y estudios de casos y controles. La FDA considera que los datos de la práctica clínica (*real world data o RWD*) se pueden usar en estudios de intervención para solicitar el registro de un nuevo medicamento en investigación. Por ejemplo, para identificar a posibles participantes en un ensayo controlado aleatorio, para seleccionar criterios de valoración para el estudio o como brazo de comparación en un ensayo controlado externamente.

La guía se aplica a cualquier tipo de datos de la práctica clínica, desde registros de enfermedades o historias clínicas a facturas, e incluye datos sobre productos comercializados bajo una autorización de uso en emergencia.

La guía final exige que los patrocinadores consulten con la agencia en las primeras etapas del proceso de desarrollo del fármaco si planean utilizar estudios observacionales para respaldar una solicitud de comercialización. Esto para consensuar su diseño.

La FDA recomienda que los patrocinadores proporcionen versiones preliminares de su protocolo y plan de análisis estadístico para su revisión y comentarios antes de hacer el análisis de los datos. Los patrocinadores deben describir, como parte del estudio o en un apéndice, las fuentes de datos que se evaluaron al diseñar el estudio y proporcionar una justificación para seleccionar o excluir ciertas fuentes de datos.

La agencia también sugiere que los patrocinadores publiquen su protocolo de estudio en un sitio web público, como ClinicalTrials.gov, para garantizar la transparencia.

Los patrocinadores deben estar preparados para enviar datos de la práctica clínica a nivel de paciente, para poderlos incluir en el estudio clínico que acompañe una solicitud de comercialización.

El patrocinador debe informar cualquier evento adverso identificado durante un estudio no intervencionista como parte de los requisitos de informes posteriores a la comercialización.

Nota de Salud y Fármacos: Tal como se ha mencionado varias veces en el Boletín Fármacos, hasta ahora, los investigadores no han logrado emular ensayos aleatorios y controlados (ECA) utilizando datos de la práctica clínica.

Referencia

1. Schneider M E. FDA finalizes guidance on real-world evidence in drug approvals. *Regulatory News*, 31 de agosto de 2023. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/8/fda-finalizes-guidance-on-real-world-evidence-in-d>

África

Armonizar la regulación de los medicamentos es esencial para fabricar fármacos de calidad, dicen las autoridades

(Harmonising medicines regulation critical in making quality drugs – officials)

Moise M. Bahati

The New Times 23 de Agosto de 2023

<https://www.newtimes.co.rw/article/10172/news/health/harmonising-medicines-regulation-critical-in-making-quality-drugs-officials>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: armonización regulatoria, producción regional de medicamentos, autonomía farmacéutica, AMRC, *African Medicines Regulatory Conference*

En un momento en que África se esfuerza por combatir las enfermedades mediante avances en la fabricación de medicamentos, la armonización regulatoria se ha revelado como una estrategia fundamental para mejorar la eficiencia.

Esta necesidad pasó a primer plano al inicio de la 9ª Conferencia Africana de Reguladores de Medicamentos (AMRC o *African Medicines Regulators Conference*), celebrada el miércoles 23 de agosto en Kigali. La conferencia sirve de plataforma para que los participantes intercambien ideas y buenas prácticas en asuntos regulatorios, orientando a las entidades de la Unión Africana (UA) en la producción de vacunas y la regulación de medicamentos.

Los delegados debatieron sobre las iniciativas y estrategias para reforzar los sistemas regulatorios africanos, promover la colaboración en el continente, apoyar la fabricación local y

eliminar las barreras que impiden la circulación transfronteriza fluida de productos farmacéuticos de gran calidad.

"La variabilidad de las prácticas regulatorias entre las naciones africanas ha comprometido la accesibilidad a los productos médicos para los pueblos africanos. La ausencia de prácticas estandarizadas ha provocado el uso de medicamentos falsificados y de menor calidad en algunas regiones", declaró Emile Bienvenu, director general de la Autoridad de Alimentos y Medicamentos de Ruanda (*Rwanda Food and Drugs Authority*).

Y subrayó: "La armonización de las prácticas reguladoras en todos los países africanos es fundamental, y se han realizado progresos considerables en esta dirección".

Bienvenu subrayó que, además de mejorar la calidad de los productos médicos, la sincronización de los marcos regulatorios africanos contribuirá a la disponibilidad de medicamentos asequibles en todo el continente.

En esta conferencia de dos días están participando representantes de unas 40 autoridades reguladoras nacionales de todo el continente.

La conferencia fue organizada por la Agencia de Desarrollo de la Unión Africana-Nueva Alianza para el Desarrollo de África (AUDA-NEPAD), en colaboración con el programa de Armonización regulatoria de medicamentos africanos (AMRH o *Africa Medicines Regulatory Harmonization*) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la región de África.

En la agenda figura también la creación de la Agencia Africana de Medicamentos (en inglés AMA), con sede en Kigali.

La AMA, una agencia especializada de la UA, pretende facilitar la armonización de las regulaciones de productos médicos en todo el continente, mejorando así el acceso a productos médicos seguros, eficaces y de gran calidad.

"Esta conferencia es oportuna, sobre todo teniendo en cuenta que muchos países de la región africana están mejorando activamente su capacidad local para fabricar productos médicos, incluyendo vacunas", dijo Bienvenu.

Subrayó que Ruanda está a la vanguardia en la priorización de la producción farmacéutica local, lo que se hace evidente a través de su asociación con BioNTech para fabricar vacunas de crucial importancia en el continente.

Una vez que esté en pleno funcionamiento, la AMA supervisará la armonización de las regulaciones sobre productos médicos, incluyendo medicamentos y vacunas en todo el continente.

Actualmente, 26 de los 54 estados miembros de la UA han ratificado el tratado AMA.

Symerre Grey-Johnson, director de capital humano y desarrollo institucional de AUDA-NEPAD, subrayó la necesidad de intensificar el activismo para animar a más países a adoptar la AMA.

"Debemos intensificar nuestros esfuerzos de promoción, haciendo que la agencia sea más convincente y comprensible, fomentando así más ratificaciones. El ímpetu es fuerte, constante y prometedor; prevemos que las ratificaciones continuarán en los próximos meses", declaró Greg-Johnson.