

Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 28, número 1, febrero 2025



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

Editores

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

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 Vacca, 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) 9999079 ISSN 2833-0099 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14873351>

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (1)

Noticias sobre la Covid

Impacto de ser elegible para recibir el vale de revisión prioritaria para la investigación y el desarrollo de contramedidas médicas Wang S, Hahn G, Kesselheim AS	1
EXCLUSIVA: Un laboratorio de la FDA descubre un exceso de contaminación por ADN en las vacunas covid-19 Maryanne Demasi	1

Regulación Internacional

Los países de medianos y bajos ingresos experimentaron retrasos en el acceso a los nuevos medicamentos esenciales, 1982-2024 Wouters OJ, Kuha J.	4
Plan regulador para el reposicionamiento de un fármaco: comparación de vías para que los medicamentos reposicionados estén disponibles en la UE, Reino Unido y EE UU Scholte M, Bendicksen L, Grimm S, Abu-Zahra T, Pauly B, Joore M, et al.	4
Orientaciones operativas para la evaluación y designación pública de las autoridades regulatorias como autoridades incluidas en la lista de la OMS OPS, 2024	5
El panorama de los inhibidores de puntos de control inmunitario en oncología Haslam AA, Kimb MS, Elbazc J, Prasad V	5
Comparación de las indicaciones suplementarias de los medicamentos oncológicos aprobados en EE UU y la UE Stoelinga J, Bloem LT, Russo M, Kesselheim AS, Feldman WB	6
Costa Rica y la FDA fortalecen procesos regulatorios en salud para mayor eficiencia y productividad Ministerio de Salud de Costa Rica	7
La OPS y la CEPI impulsarán la armonización de la reglamentación y la respuesta a las emergencias de salud en las Américas OPS	7
Alcance de las reivindicaciones de patentes y competencia de biosimilares en EE UU y la UE Bloomfield D, Kesselheim AS	8

América Latina

Brasil. Anvisa ante la crisis: una oportunidad para su fortalecimiento Salud y Fármacos	9
Brasil. Reflexiones sobre la perspectiva regulatoria en investigación clínica en Brasil Salud y Fármacos	9
Brasil. Anvisa aprueba nuevo marco para normas de investigación clínica en el país Anvisa	10
Colombia. Invima anuncia reducción de tiempo para registros sanitarios y otros trámites El Espectador	11
Colombia. El Invima actualiza su Manual Tarifario para el 2025 Comunicado Invima	11
Colombia. El Invima y la ADRES hacen un llamado a no manipular la esperanza de pacientes con enfermedades raras por intereses comerciales Consultor Salud	12

México. Eficiencia en las autorizaciones sanitarias de medicamentos por la Cofepris 2019-2022	
Svarch-Pérez AE, Molina-Gasman AM, Enríquez-Ríos N et al	12
México. Cofepris garantizará la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud que forman parte de la compra consolidada	
Cofepris	12
Perú. Proyecto de Ley pone en riesgo la soberanía farmacéutica en Perú	
Salud y Fármacos	13

Europa y el Reino Unido

Aprovechamiento de datos de la práctica clínica para uso regulatorio	
Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency	14
La Plataforma Europea de Seguimiento al Desabastecimiento permite dar mejor seguimiento de la escasez en la UE	
European Medicines Agency	14
Medicamentos que contienen pseudoefedrina para tratar el resfriado: la EMA desaprovecha una oportunidad para proteger a los pacientes	
Prescrire International 2024; 33 (162): 213	15
España. La AEMPS incorpora un servicio de Apostilla automático en las solicitudes de Certificados de Producto Farmacéutico (CPP) de medicamentos de uso humano terminados y registrados en España	
AEMPS	16
España. Las compañías farmacéuticas podrán recurrir la autorización de comercialización de un competidor	
Mónica Gail	16
España. Paso atrás en evaluación: un RD con perspectiva de agencia regulatoria	
Emilio Alegre	17
Impacto en la salud de la población de los nuevos medicamentos que ha recomendado el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención de Inglaterra durante el período 2000-20: un análisis retrospectivo	
Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I	19

Canadá y EE UU

La FDA tuvo que recuperar una gran cantidad de eventos adversos sobre Imdelltra que Amgen no había reportado.	
Salud y Fármacos	20
No se incluyen advertencias sobre la disfunción sexual "persistente" en el etiquetado/ficha técnica de antidepresivos de uso frecuente: Public Citizen demanda a la FDA por no actuar	
Worst Pills, Best Pills	21
Retirada del mercado de ibrutinib y problemas con la aprobación terapéutica	
Lipfert C, Kim MS, Haslam A, Prasad VK	22
La FDA demora en prohibir la fenilefrina oral de venta libre, pese a su falta de eficacia comprobada	
Public Citizen	24
La FDA ignoró fragmentos residuales de ADN en la vacuna Gardasil contra el VPH	
Maryanne Demasi	24
Abordar las lagunas sobre el conocimiento de las interacciones entre fármacos en el momento de su aprobación: un análisis de los requisitos y compromisos que impuso la FDA posteriores a la comercialización desde 2009 a 2023.	
Ridge S, Yang X, Madabushi R, Ramamoorthy, A.	27

Diferencias en las protecciones legales para medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas en EE UU	
Wouters OJ, Vogel M, Feldman WB, Beall RF, Kesselheim AS, Tu SS.	27
Miembros Temporales de Comité Asesor de la FDA: recomendaciones y decisiones de la agencia, 2017-2021	
Chaudhry N, Zhang AD, Schwartz JL, Ramachandran R, Ross JS.	28
Solidez de la evidencia clínica que respalda las aprobaciones aceleradas de la FDA de EE UU entre 2015 y 2022	
Zhang et al.	29
Beneficio clínico e ingresos por la venta de medicamentos que reciben vales de revisión prioritaria por tratar enfermedades pediátricas raras, 2017-2023	
Liu ITT, Kesselheim AS	30
Pruebas de nuevos fármacos aprobados entre 2015 a 2021 en virtud de la Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica de EE UU	
Ian T. T. Liu, Thomas J. Hwang; Aaron S. Kesselheim	30
Estudio retrospectivo de los ingresos por ventas de nuevos agentes terapéuticos aprobados por la FDA de 1995 a 2014	
Wouters OJ, Kesselheim AS, Kuha J y Luyten J	31
La FDA no ha inspeccionado esta fábrica de medicamentos después de siete retiradas del mercado por el mismo defecto: uno de ellos potencialmente mortal	
Patricia Callahan, Debbie Cenziper y Megan Rose	31
Seguridad de los medicamentos: la FDA debe implementar estrategias para retener al personal que hace inspecciones	
GAO	35
FDA publica un borrador de guía para los ensayos controlados aleatorios de medicamentos que se realizan en la práctica clínica habitual	
Sullivan T.	36
FDA publica borrador de borrador de Guía para aprobación acelerada para condiciones serias	
FDA	37

África

Sudáfrica. El acceso a los medicamentos contra la fibrosis quística sigue siendo insuficiente: acciones de Vertex Pharmaceuticals enfurece a familiares y activistas	
Salud y Fármacos	38

Asia

China. Beneficio clínico, precio y aprobación reglamentaria de los medicamentos contra el cáncer a los que se ha concedido la designación de terapia innovadora en China, 2020-2024	
Luo X, Du X, Lv X, Yang Y, Zhang X, Huang L.	39
China. Beneficio clínico, precio y aprobación reglamentaria de los medicamentos contra el cáncer a los que se ha concedido la designación de terapia innovadora en China, 2020-2024	
Luo X, Du X, Lv X, Yang Y, Zhang X, Huang L.	40

Noticias sobre la Covid

Impacto de ser elegible para recibir el vale de revisión prioritaria para la investigación y el desarrollo de contramedidas médicas

(Impact of Priority Review Voucher Eligibility on Research and Development of Medical Countermeasures)

Wang S, Hahn G, Kesselheim AS

Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2024;116(6):1554-9. DOI: 10.1002/cpt.3388

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.3388>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: incentivo de programa de cupones a nuevas contramedidas médicas en ensayos clínicos; remdesivir

El programa de cupones de revisión prioritaria se estableció para incentivar la investigación y el desarrollo de tratamientos para enfermedades que tradicionalmente no contaban con fondos suficientes y desde 2016 hasta 2023 se amplió a las contramedidas médicas, a pesar de que había poca evidencia de que el programa de cupones se asociara con un mayor desarrollo de productos.

Para determinar si el programa de cupones ha incentivado el inicio de nuevas contramedidas médicas en ensayos clínicos, creamos tres cohortes de amenazas materiales: (i) covid-19, (ii) productos basados en medicamentos opioides, y (iii) todos los demás. Utilizando la base de datos *Citeline Trialrove*, determinamos la cantidad de contramedidas médicas con las que se iniciaron ensayos clínicos entre 2009 y 2016 y desde 2017 hasta 2023.

La elegibilidad de los productos de covid-19 se confirmó con la emisión de un cupón para *remdesivir* en octubre de 2020, por lo

que comparamos el periodo de enero de 2020 a octubre de 2020 con noviembre de 2020 a julio de 2023. Ajustamos dos modelos de Poisson, antes y después de la creación del cupón, dentro de cada cohorte.

Entre las contramedidas médicas para covid-19, hubo una disminución en la proporción de medicamentos iniciados antes (4,5%; IC del 95%, 1,0 a 8,3%) comparado con después de ser elegibles para recibir el cupón (-5,1%; IC del 95%, -6,1 a -4,0%) (P = 0,01). Entre las contramedidas médicas basadas en medicamentos opioides, la tasa de inicio de desarrollo de nuevos medicamentos permaneció igual durante 2009-2016 (8,1 %, IC del 95 %, -4,4 a 22,6 %) y durante 2017-2023 (5,6 %; IC del 95 %, -3,2 a 15,2 %) (P = 0,82). Entre todas las demás contramedidas médicas, tampoco hubo cambios en la tasa de inicio de desarrollo de medicamentos nuevos en 2009-2016 (6,6 %; IC del 95 %, -5,6 a 20,8 %) y 2017-2023 (-14,8 %; IC del 95 %, -29,2 a 2,0 %) (P = 0,15).

El programa de vales de revisión prioritaria no se ha asociado con un aumento de las pruebas clínicas con contramedidas médicas en investigación.

EXCLUSIVA: Un laboratorio de la FDA descubre un exceso de contaminación por ADN en las vacunas covid-19

(EXCLUSIVE: FDA lab uncovers excess DNA contamination in COVID-19 vaccines)

Maryanne Demasi, 2 de enero de 2025

https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-fda-lab-uncovers-excess_1

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tags: vacunas ARNm, efectos adversos vacunas ARNm, seguridad de las vacunas covid, pandemia por covid, seguridad de las vacunas

Un estudio realizado en los laboratorios de la FDA ha revelado que los niveles residuales de ADN superan entre 6 y 470 veces los límites de seguridad. Los expertos afirman que se trata de una "evidencia irrefutable".

Un nuevo y polémico estudio realizado en el mismo laboratorio de la FDA ha revelado niveles excesivamente altos de contaminación por ADN, en la vacuna de ARNm de Pfizer contra la covid-19.

Las pruebas realizadas en el Campus White Oak de la FDA, en Maryland, revelaron que los niveles residuales de ADN superaban entre 6 y 470 veces los límites de seguridad regulatorios.

El estudio fue realizado por estudiantes investigadores, bajo la supervisión de científicos de la FDA. Los viales de la vacuna procedían de BEI Resources, un proveedor de confianza afiliado al Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID o National Institute of Allergy and Infectious Diseases), que en el pasado dirigió Anthony Fauci.

Publicado recientemente en el Journal of High School Science [1], el estudio, revisado por pares, cuestiona años de descalificaciones por parte de las autoridades reguladoras, que anteriormente habían considerado que las preocupaciones sobre la excesiva contaminación del ADN carecían de fundamento.

Se espera que la FDA comente los hallazgos esta semana. Sin embargo, la agencia aún tiene que emitir una alerta pública, retirar los lotes afectados y explicar cómo fue posible que los viales que incumplían las normas de seguridad llegaran al mercado.

Los métodos

Los estudiantes investigadores emplearon dos métodos analíticos principales:

- Análisis con NanoDrop. Esta técnica utiliza la espectroscopía UV para medir los niveles combinados de ADN y ARN en la vacuna. Aunque proporciona una evaluación inicial, tiende a sobreestimar las concentraciones de ADN debido a la interferencia del ARN, incluso cuando se utilizan kits de eliminación de ARN.

- Análisis Qubit para realizar mediciones más precisas, los investigadores recurrieron al sistema Qubit, que cuantifica el ADN de doble cadena mediante un colorante fluorométrico.

Ambos métodos confirmaron la presencia de contaminación por ADN, muy por encima de los estándares permitidos. Estos resultados coinciden con informes anteriores de laboratorios independientes en EE UU, Canadá, Australia, Alemania y Francia [2-6].

Reacción de los expertos

Kevin McKernan, exdirector del Proyecto Genoma Humano, afirmó que los hallazgos fueron una "noticia impactante" y criticó a la FDA por su falta de transparencia.

"Estos descubrimientos son significativos no solo por lo que revelan, sino por lo que sugieren que se ha ocultado al escrutinio público. ¿Por qué la FDA ha mantenido estos datos en secreto?", preguntó McKernan.

Aunque elogió el trabajo de los estudiantes, también señaló las limitaciones de los métodos del estudio, los cuales pueden haber hecho que se subestimaran los niveles de contaminación.

"El ensayo Qubit puede no detectar el ADN en hasta un 70%, cuando se utilizan enzimas durante la preparación de la muestra", explicó McKernan. "Además, el kit para preparación de plásmidos (Plasmid Prep) que se empleó en el estudio no captura eficazmente los fragmentos pequeños de ADN, lo que contribuye aún más a que haya una subestimación".

Además de la integración del genoma, McKernan destacó otro posible mecanismo cancerígeno de contaminación por ADN en las vacunas.

Explicó que los fragmentos de ADN plasmídico que entran en el citoplasma de la célula, con la ayuda de nanopartículas lipídicas, podrían sobreestimular la vía cGAS-STING, un componente crucial de la respuesta inmunitaria innata [7].

"Paradójicamente, la activación crónica de la vía cGAS-STING podría impulsar el crecimiento del cáncer", advirtió McKernan. "La exposición repetida a ADN extraño, a través de las dosis de refuerzo contra la covid-19, podría amplificar este riesgo con el tiempo, creando condiciones propicias para el desarrollo del cáncer".

Para aumentar la controversia, se detectaron restos del promotor SV40 entre los fragmentos de ADN. Aunque los autores concluyeron que estos fragmentos eran "no competentes para la replicación" —lo que significa que no pueden replicarse en humanos—, McKernan no estuvo de acuerdo.

"Para afirmar que los fragmentos de ADN no son funcionales, tendrían que transfectar células de mamífero y realizar la secuenciación, cosa que no se hizo aquí", declaró McKernan.

"Además, los métodos utilizados en este estudio no captan eficazmente la longitud completa de los fragmentos de ADN. Un análisis de secuenciación más riguroso podría revelar fragmentos de SV40 de varios miles de pares de bases, que probablemente serían funcionales", añadió.

La supervisión reguladora, sometida a escrutinio

Nikolai Petrovsky, catedrático de Inmunología y director de Vaxine Pty Ltd, describió los hallazgos como una "evidencia irrefutable".

"Demuestra claramente que la FDA conocía estos datos. Dado que estos estudios se llevaron a cabo en sus propios laboratorios, bajo la supervisión de sus propios científicos, sería difícil afirmar que no estaban enterados", afirmó.

El profesor Petrovsky elogió la calidad del trabajo que los estudiantes realizaron en los laboratorios de la FDA.

"Es una gran ironía", señaló. "Estos estudiantes realizaron un trabajo esencial que los organismos reguladores no hicieron. No es demasiado complicado: no deberíamos haber tenido que confiar en estudiantes para que llevaran a cabo las pruebas que desde un principio eran responsabilidad de los organismos reguladores".

La Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA o Australian Therapeutic Goods Administration), que ha defendido reiteradamente la seguridad de las vacunas de ARNm, publicó los resultados de sus propias pruebas por lotes, afirmando que cumplían las normas regulatorias [8]. Sin embargo, el profesor Petrovsky criticó los métodos de ensayo de la TGA.

"El método de la TGA no fue adecuado", argumentó. "No evaluó todo el ADN de los viales. Solo buscó un pequeño fragmento, lo que subestimaría gravemente la cantidad total de ADN detectado".

Implicaciones para los fabricantes y organismos reguladores

Ahora que la contaminación por ADN de las vacunas de ARNm se ha verificado en el laboratorio de un organismo oficial, y se ha publicado en una revista revisada por pares, resulta difícil pasarla por alto.

También sitúa a los fabricantes y organismos reguladores de vacunas en una posición precaria.

Abordar el problema de la contaminación probablemente exigiría revisar los procesos de fabricación para eliminar el ADN residual, lo que, según el profesor Petrovsky, sería poco práctico.

"La única solución práctica es que los organismos reguladores exijan a los fabricantes que demuestren que los niveles de ADN plasmídico en las vacunas son seguros", declaró el profesor Petrovsky.

"De lo contrario, los esfuerzos para eliminar el ADN residual darían lugar a una vacuna completamente nueva, lo que requeriría llevar a cabo nuevos ensayos y reiniciar eficazmente el proceso con un producto que no se ha sometido a pruebas".

Ahora corresponde a los organismos reguladores aclarar la situación y tomar medidas decisivas para restablecer la confianza en su supervisión. De lo contrario, se corre el riesgo de aumentar el escepticismo de la población.

Tanto los organismos reguladores de EE UU como los de Australia han sido contactados para hacer comentarios.

Referencias

1. Wang, T. J., Kim, A., & Kim, K. A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control. Published in Journal of High School Science. December 29, 2024. <https://jhss.scholasticahq.com/article/127890-a-rapid-detection-method-of-replication-competent-plasmid-dna-from-covid-19-mrna-vaccines-for-quality-control>
2. McKernan, K., Helbert, Y., Kane, L. T., et al. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. OSF. April 9, 2023. <https://osf.io/preprints/osf/b9t7m>
3. Speicher, D. J., Rose, J., Gutsch, L. M., et al. DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events. OSF. October 18, 2023. <https://osf.io/preprints/osf/mjc97>
4. Speicher, D. J. Full Detailed Report. Dropbox. September 9, 2024. <https://www.dropbox.com/scl/fi/sb20elb520v6a1saxg9lj/240909-D-Speicher-Report.pdf?rlkey=dutcvd85gh80ebfs2ucdmorba&e=3&st=0jpsw84f&d=0>
5. König, B., & Kirchner, J. O. Methodological considerations regarding the quantification of DNA impurities in the COVID-19 mRNA vaccine Comirnaty®. Methods and Protocols. May 8, 2024; 7(3), 41. <https://doi.org/10.3390/mps7030041>
6. Raoult, D. Confirmation of the presence of vaccine DNA in the Pfizer anti-COVID-19 vaccine. HAL. November 12, 2024. <https://hal.science/hal-04778576v1>
7. Kwon, J., & Bakhoum, S. F. The cytosolic DNA-Sensing CGAS–STING pathway in cancer. Cancer Discovery. December 18, 2019; 10(1), 26–39. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0761>
8. Demasi, M. TGA releases data on residual DNA in covid-19 mRNA vaccines. Maryanne Demasi, reports. November 13, 2024. https://blog.maryannedemasi.com/p/tga-releases-data-on-residual-dna?utm_source=publication-search

Nota de Salud y Fármacos. El 26 de noviembre de 2024, la misma autora (MaryAnne Demasi) publicó un blog en el que señalaba que Kevin McKernan, experto en genómica, había descubierto niveles excesivos de ADN plasmídico en la vacuna de ARNm contra la covid-19 de Pfizer, generando preocupación por la posibilidad de que esos fragmentos aumenten el riesgo de cáncer entre quienes la reciban [1]. La principal preocupación es que estos fragmentos de ADN plasmídico se inserten aleatoriamente en el genoma humano, causando mutaciones genéticas a través de un proceso conocido como mutagénesis insercional.

Según el blog, a pesar de las garantías de los reguladores de medicamentos y de las agencias de salud pública de que "*las vacunas contra la covid-19 no cambian ni interactúan con el ADN de ninguna manera, no han proporcionado ningún análisis concreto, ni datos que respalden sus afirmaciones*".

La integración del ADN se ha demostrado numerosas veces en condiciones de laboratorio controladas. Por ejemplo, un estudio en Scientific Reports de Nature mostró que cuando se introducen fragmentos de ADN lineales en las células, aproximadamente el 7% de las células transfectadas integran el ADN en cuestión de horas.

En febrero, McKernan y sus colegas demostraron que los fragmentos de ADN de la vacuna de Pfizer se podían integrar en el genoma de las células de cáncer de ovario cultivadas. Los críticos han argumentado que estos experimentos en "líneas de células

cancerosas" no representan lo que sucede en el tejido normal. Ahora, Philip Buckhaults, experto en genómica del cáncer de la Universidad de Carolina del Sur, ha proporcionado nuevas pruebas que desafían estas críticas. Sus experimentos han demostrado que el ADN plasmídico de las vacunas de ARNm puede integrarse en el genoma de las células humanas normales.

Buckhaults llevó a cabo esta investigación, en parte, como respuesta a las críticas de quienes dudaban de sus afirmaciones previas, con el objetivo de proporcionar evidencia definitiva.

El 6 de enero de 2025, Maryanne Demasi publicó otro blog resumiendo la respuesta de la FDA [2]. Según su nota, los hallazgos del estudio que realizaron los estudiantes en el campus White Oak de la FDA en Maryland validan estudios previos de investigadores independientes que la FDA había ignorado anteriormente. Sin embargo, la agencia ha tratado de distanciarse de los hallazgos. Un portavoz afirmó que el estudio "no pertenece a la FDA" y, por lo tanto, no les corresponde divulgarlo.

"*La FDA no hace comentarios sobre estudios individuales*", agregó el portavoz, negándose a reconocer los nuevos hallazgos científicos. La agencia también se negó a abordar la participación de tres de sus propios científicos (el Dr. Shuliang Liu, el Dr. Tony Wang y el Dr. Prabhuanand Selvaraj), que supervisaron a los estudiantes que llevaron a cabo el estudio.

Cuando se le preguntó sobre posibles acciones regulatorias, como emitir una alerta pública, retirar los lotes de vacunas afectados o notificar a otras agencias, la FDA se mantuvo firme en su defensa de la seguridad de las vacunas de ARNm.

"*Tras una evaluación exhaustiva de todo el proceso de fabricación por parte de los expertos científicos de la agencia, la FDA confía en la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas covid-19 que la agencia ha aprobado y autorizado*", afirmó el portavoz de la FDA.

"*Las evaluaciones de riesgo-beneficio de la agencia y la vigilancia de seguridad en curso demuestran que los beneficios de su uso superan claramente sus riesgos. Además, con más de mil millones de dosis de vacunas de ARNm administradas, no se han identificado problemas de seguridad relacionados con el ADN residual*".

Esta declaración cierra efectivamente cualquier plan inmediato de seguir investigando, y esta respuesta de la FDA ha provocado fuertes críticas de los científicos. El experto en genómica Kevin McKernan, que identificó por primera vez la contaminación excesiva de ADN en los viales de Pfizer a principios de 2023, calificó la postura de la agencia de evasiva y profundamente preocupante.

"*Es el mismo guión que se repite automáticamente en todas las agencias reguladoras*", dijo McKernan. "*Siempre dicen: 'se administraron miles de millones de dosis, los beneficios superan los riesgos, no hemos visto evidencia de daño. Pero también se fumaron miles de millones de cigarrillos, y eso no los hizo seguros*".

McKernan también cuestionó los intentos de la FDA de distanciarse del estudio. "*Si la FDA proporcionó los materiales*

para el estudio y brindó asesoría técnica a través de la supervisión del personal, ¿cómo pueden no ser responsables de los datos?”, preguntó McKernan. “¿Solo niegan su conexión cuando los datos se vuelven inconvenientes?”.

El profesor Nikolai Petrovsky, profesor de Inmunología y Enfermedades Infecciosas en el Instituto Australiano de Medicina Respiratoria y del Sueño, compartió las preocupaciones de McKernan. “La respuesta de la FDA es extremadamente decepcionante”, dijo. “Afirmar simplemente que no hay ningún problema de seguridad y señalar los miles de millones de dosis administradas, sin ofrecer ninguna evidencia de seguridad, está lejos de ser satisfactorio”, agregó el profesor Petrovsky.

Se contactó a la Administración Australiana de Productos Terapéuticos (TGA), que anteriormente desestimó hallazgos similares de investigadores independientes como “desinformación”, para solicitar comentarios, pero no respondió antes de la publicación de este artículo.

Estas revelaciones tienen grandes implicaciones. Las vacunas de ARNm se consideran el comienzo de una nueva era en la vacunología, y el mundo depende cada vez más de esta tecnología de plataforma para reemplazar los métodos de vacunación tradicionales. Si no se aborda la seguridad de esta tecnología, se torpedeará la confianza pública tanto de las vacunas como de los sistemas regulatorios que deben garantizar su seguridad.

Referencia

1. Maryanne Demasi. A step closer to proving DNA integration occurs in humans after mRNA covid vaccination. Maryanne Demasi, PhD, 26 de noviembre de 2024 <https://blog.maryannedemasi.com/p/a-step-closer-to-proving-dna-integration>
2. Maryanne Demasi. FDA responds to study on DNA contamination in Pfizer Vaccine. The regulator states the study "does not belong to the FDA," despite it being conducted at FDA labs, with FDA resources, by students under the supervision of FDA staff. Maryanne Demasi, 6 de enero de 2025 <https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-responds-to-study-on-dna-contamination>

Regulación Internacional

Los países de medianos y bajos ingresos experimentaron retrasos en el acceso a los nuevos medicamentos esenciales, 1982-2024 (Low- And Middle-Income Countries Experienced Delays Accessing New Essential Medicines, 1982–2024)

Wouters OJ, Kuha J.

Health Affairs, 1 de octubre de 2024;43(10):1410-9. DOI: 10.1377/hlthaff.2024.00089

<https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2024.00089>

Traducido y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: acceso a medicamentos esenciales en países de medianos y bajos ingresos, retraso lanzamiento de nuevos medicamentos

Resumen

Se sabe poco sobre cuánto tardan los nuevos medicamentos en llegar a países con diferentes niveles de ingresos. Analizamos los datos que nos proporcionó IQVIA, sobre las fechas en las que se lanzaron los medicamentos nuevos en setenta y cinco mercados, incluyendo países de ingresos bajos, medianos y altos, desde 1982 hasta 2024. La muestra capturó la mayoría de los medicamentos esenciales (según su designación en la vigésimo tercera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud) que comenzaron a usarse médicamente en cualquier lugar del mundo a partir de 1982.

Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para cuantificar el retraso en los lanzamientos en los países. Nuestro análisis

incluyó 119 medicamentos y un total de 6.871 lanzamientos. Casi tres cuartas partes (74%) de los primeros lanzamientos ocurrieron en solo ocho países (EE UU, los Países Bajos, Suecia, Suiza, el Reino Unido, Francia, Alemania y Japón, ordenados de mayor a menor número de primeros lanzamientos,).

A partir del primer lanzamiento a nivel mundial, la mediana del tiempo que transcurrió hasta que el medicamento esencial estuvo disponible en los países de altos ingresos fue de 2,7 años, tardaron 4,5 años en llegar a los países de ingresos medianos altos, 6,9 años a los países de ingresos medianos bajos y 8,0 años a los países de ingresos bajos. La brecha entre los países más ricos (de ingresos altos y medianos altos) y los más pobres (de ingresos medianos bajos y bajos) se mantuvo prácticamente sin cambios a lo largo del tiempo. Se necesitan urgentemente estrategias para abordar las disparidades resaltadas por este análisis.

Plan regulador para el reposicionamiento de un fármaco: comparación de vías para que los medicamentos reposicionados estén disponibles en la UE, Reino Unido y EE UU

(A regulatory roadmap for repurposing: comparing pathways for making repurposed drugs available in the EU, UK, and US)

Scholte M, Bendicksen L, Grimm S, Abu-Zahra T, Pauly B, Joore M, et al.

DrugRxiv. 18 de noviembre del 2024. DOI: 10.58647/DRUGARXIV.PR000018.v1 (Acceso libre en inglés)

<https://drugrepopcentral.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.58647/DRUGARXIV.PR000018.v1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: reposicionamiento de medicamentos, aprobaciones de medicamentos, FDA, MHRA, EMA

Resumen

Para ayudar a los investigadores y organizaciones sin fines de lucro interesadas en el reposicionamiento de medicamentos que requieren navegar por los procesos de aprobación reguladora,

comparamos las vías para que los medicamentos reposicionados¹ obtengan la aprobación en la EMA, la MHRA del Reino Unido y la FDA de EE UU.

Aunque ni en EE UU ni en Europa hay vías específicas para el reposicionamiento de medicamentos, hay vías regulatorias disponibles en casi todos los casos, pero varían según si el fármaco reposicionado está abandonado, ya no está patentado o está protegido por patentes o exclusividades. En algunos casos, los productos farmacéuticos no pueden reposicionarse porque los

titulares de las autorizaciones de comercialización no están dispuestos a proporcionar el acceso, colaborar en la investigación o fabricar y comercializar productos. Las posibles estrategias para apoyar el reposicionamiento de medicamentos requieren: establecer colaboraciones viables entre los titulares de las autorizaciones de comercialización y los que quieren reposicionar el producto, proporcionar más fondos gubernamentales para investigar el reposicionamiento de fármacos y ofrecer apoyo a los reposicionadores. tanto a los académicos como los sin fines de lucro.

Orientaciones operativas para la evaluación y designación pública de las autoridades regulatorias como autoridades incluidas en la lista de la OMS

OPS, 2024

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/62015> (de libre acceso en español)

En el presente documento se describe el proceso de evaluación y designación pública de las autoridades regulatorias y los sistemas regulatorios regionales como incluidos en la lista de la OMS, de conformidad con los principios operativos de alto nivel definidos en el documento de política Evaluación y designación pública de las autoridades reguladoras como autoridades catalogadas por la OMS: documento de política. También se proporcionan detalles sobre los pasos, plazos y procesos involucrados en la evaluación y designación de una autoridad incluida en la lista de la OMS. Además, se describen el proceso y los criterios para la renovación, la reevaluación y la posible exclusión de la lista, la función y las responsabilidades del grupo consultivo técnico sobre autoridades incluidas en la lista de la OMS y los compromisos de la OMS y de las autoridades regulatorias que reúnan las condiciones necesarias.

A los efectos del presente documento, el término “autoridad regulatoria”, a menos que se indique otra cosa, se refiere tanto a una autoridad regulatoria nacional como a un sistema regulatorio

regional. En el anexo 1 se proporciona un glosario con las definiciones de los términos utilizados en el documento. Para obtener más información sobre el proceso de evaluación del desempeño para cada función, sírvase consultar el manual de evaluación del desempeño.

Versión oficial en español de la obra original: Operational guidance for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. © World Health Organization 2023. ISBN: 978-92-4-007476-7 (electronic version).

En el siguiente enlace encuentra el documento Orientaciones operativas para la evaluación y designación pública de las autoridades regulatorias como autoridades incluidas en la lista de la OMS:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/62015/9789275329528_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

El panorama de los inhibidores de puntos de control inmunitario en oncología

(The landscape of checkpoint inhibitors in oncology)

Haslam AA, Kimb MS, Elbaz J, Prasad V

European Journal of Cancer, 2024;209, 114240.1

[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(24\)00896-7/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(24)00896-7/fulltext) (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario, supervivencia global y supervivencia libre de progresión de inhibidores de puntos de control inmunitario.

- El 54% de las aprobaciones de terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) informaron diferencias en la supervivencia global, con una mediana de tres meses.
- En el 30% de los ensayos aportaron una diferencia en la supervivencia global de < 1 mes, y en el 5% una diferencia de 10 meses o más.

- El 62% de las aprobaciones de ICI informaron diferencias en la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 0,9 meses.
- El 19% de los estudios permitieron el cruce (mediana del 19%), lo que se correlacionó con las diferencias en la supervivencia global.

Resumen

Antecedentes: Las terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI del inglés *Immune checkpoint inhibitor*) se han convertido en opciones de tratamiento cada vez más populares para los pacientes con cáncer, incluso para los pacientes sin

¹ Se conoce como reposicionamiento de medicamentos (también conocido como readaptación o reperfilación de fármacos) al proceso de desarrollo de un compuesto para su uso en una enfermedad diferente

metástasis. Se ha informado la supervivencia y la respuesta a los ICI para diferentes tipos de tumores, pero se sabe poco sobre sus resultados en conjunto. Quisimos proporcionar una descripción general del aporte de los fármacos ICI probados en ensayos pivotaes a la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

Métodos: En un análisis transversal de las aprobaciones de fármacos ICI oncológicos por parte de la FDA de EE UU (2011-2023), identificamos los ensayos que respaldaron el registro de ICI. Caracterizamos estos ensayos en cuanto a las diferencias en la mediana de SG y SLP entre los pacientes de los grupos de intervención y control que participaron en los ensayos que se utilizaron para apoyar el registro de los ICI; el porcentaje de pacientes que estaban en el grupo control, pero recibieron tratamiento cruzado con ICI; y si hay una correlación entre el porcentaje de pacientes que se cruzaron para recibir tratamiento con ICI y las diferencias en la SG o la SLP.

Resultados: Cincuenta y seis (54,4 %) aprobaciones se basaron en ensayos que informaban la mediana de SG para los grupos de intervención y control (la diferencia mediana fue de 2,8 meses; rango intercuartílico (RIC): 2,2 a 5,0 meses). Sesenta y cinco (63,1 %) aprobaciones contaban con ensayos que informaban datos de SLP para ambos grupos (mediana de 0,9 meses; RIC: -0,2 a 3,0 meses). La terapia posterior con ICI fue frecuente (mediana = 18,9 %) y se correlacionó significativamente con una mayor diferencia en la mediana de supervivencia global en todos los estudios que informaron las diferencias ($R^2 = 0,15$; $p = 0,001$).

Conclusión: Los ICI se utilizan cada vez más en el tratamiento del cáncer, pero la mediana de la mejora en la supervivencia global es modesta y muchos ICI no han sido probados para determinar su beneficio en la supervivencia global. La supervivencia global es el resultado más significativo para los pacientes y la regulación de los medicamentos debería exigir una mejor evaluación y notificación de estos datos.

Comparación de las indicaciones suplementarias de los medicamentos oncológicos aprobados en EE UU y la UE

(Comparing Supplemental Indications for Cancer Drugs Approved in the US and EU)

Stoelinga J, Bloem LT, Russo M, Kesselheim AS, Feldman WB

European Journal of Cancer. 2024;212: 114330. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114330

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39368223/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tags: aprobación acelerada de medicamentos contra el cáncer, autorización de comercialización condicional contra el cáncer, EMA, FDA, Designación de enfermedad rara, indicaciones suplementarias de medicamentos, tratamientos oncológicos

Resumen

Importancia: Los medicamentos contra el cáncer que inicialmente recibieron aprobación regulatoria para una enfermedad también pueden resultar útiles para tratar otras patologías. En estos casos, los fabricantes pueden intentar agregar indicaciones suplementarias a las etiquetas de sus medicamentos. La medida en que los fabricantes tratan de obtener la aprobación para indicaciones suplementarias para medicamentos contra el cáncer puede no ser igual en EE UU y la UE.

Objetivo: Estudiar cómo los fabricantes han tratado de obtener la aprobación de medicamentos contra el cáncer para indicaciones suplementarias en EE UU comparado con la UE.

Métodos: Realizamos un estudio de cohorte observacional retrospectivo de medicamentos oncológicos aprobados por primera vez en EE UU y la UE entre 2005 y 2022, para comparar la tasa con la que se agregan indicaciones suplementarias a las etiquetas de los medicamentos y los tiempos hasta la primera, segunda y tercera indicación suplementaria.

Resultados: Entre 2005 y 2022 fueron aprobados 129 medicamentos contra el cáncer tanto en EE UU como en la UE. La aprobación se produjo un promedio de 0,79 años antes en EE UU. Al recibir su primera aprobación en EE UU, estos medicamentos se aprobaron para un total de 145 indicaciones y en el caso de la UE para 144 indicaciones.

Las indicaciones suplementarias se concedieron a una tasa de 0,22 por año-medicamento en EE UU, en comparación con 0,17 por año-medicamento en la UE (cociente de incidencia = 1,30, intervalo de confianza del 95 % [IC]: 1,06-1,60, $p = 0,01$). Esto dio como resultado un total de 221 indicaciones suplementarias aprobadas en EE UU y 152 indicaciones suplementarias aprobadas en la UE hasta el 1 de octubre de 2023. Los tiempos hasta la primera y la segunda indicación suplementaria fueron similares en las dos jurisdicciones, mientras que el tiempo hasta la tercera indicación suplementaria fue más corto en EE UU (cociente de riesgo: 2,06, IC del 95 %: 1,03-4,14, $p = 0,04$).

Conclusiones: Los fabricantes obtuvieron indicaciones suplementarias para medicamentos contra el cáncer a un ritmo más acelerado en EE UU que en la UE, lo que podría deberse a requisitos regulatorios variables y/o diferentes fuerzas del mercado.

Costa Rica y la FDA fortalecen procesos regulatorios en salud para mayor eficiencia y productividad

Ministerio de Salud de Costa Rica, 8 de noviembre de 2024

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/61-noticias-2024/1990-costa-rica-y-la-fda-fortalecen-procesos-regulatorios-en-salud-para-mayor-eficiencia-y-productividad>

Colaboración permitirá que el país mejore continuamente sus procesos como autoridad regulatoria, adoptando estándares internacionales.

Durante los días 7 y 8 de noviembre, autoridades del Ministerio de Salud y de la FDA se han reunido en un taller de trabajo con el objetivo de avanzar en la implementación de guías del Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF) y fortalecer el acceso al Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) en calidad de observador. Este esfuerzo responde al acuerdo de cooperación técnica establecido entre la FDA y el Ministerio de Salud, orientado a optimizar los procesos regulatorios en salud del país.

Esta colaboración subraya el compromiso de Costa Rica en mejorar continuamente sus procesos como autoridad regulatoria, adoptando estándares internacionales que contribuyan a garantizar la calidad y seguridad de los productos sanitarios que llegan a la población. La ministra de Salud destacó que “la transferencia de conocimiento y el intercambio de mejores prácticas con la FDA refuerzan nuestras capacidades para

responder a las demandas de la población de manera más rápida, efectiva y segura”.

Con el acompañamiento técnico de la FDA, Costa Rica se posiciona para avanzar en la modernización de su sistema regulatorio, priorizando la eficiencia y productividad en el registro y evaluación de productos de interés sanitario. Este proceso no solo fortalece las competencias de los equipos técnicos del Ministerio de Salud, sino que también fomenta la implementación de herramientas regulatorias de vanguardia, alineadas con las mejores prácticas internacionales.

Este esfuerzo conjunto es un paso más hacia el objetivo de hacer de Costa Rica un referente en regulación sanitaria en la región, optimizando la calidad de los servicios y protegiendo la salud pública.

El Ministerio de Salud reafirma su compromiso con la mejora continua en sus procesos y agradece a la FDA por su colaboración en esta importante iniciativa de desarrollo regulatorio.

La OPS y la CEPI impulsarán la armonización de la reglamentación y la respuesta a las emergencias de salud en las Américas

OPS, 23 de septiembre de 2024

<https://www.paho.org/es/noticias/23-9-2024-ops-cepi-impulsaran-armonizacion-reglamentacion-respuesta-emergencias-salud>

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Coalición para las Innovaciones en la Preparación ante Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés) han firmado un primer acuerdo de cooperación técnica destinado a mejorar la armonización y convergencia reglamentarias en la Región de las Américas. El acuerdo se firmó al margen de la 79ª Asamblea General de las Naciones Unidas en Nueva York.

El objetivo principal de la asociación es avanzar en el trabajo de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). A través de este acuerdo, CEPI apoyará los esfuerzos de la OPS como secretaría técnica de Red PARF para fortalecer la preparación de los países ante una pandemia.

“Este acuerdo respalda la labor de la OPS para fortalecer la seguridad sanitaria en las Américas. Los sistemas regulatorios funcionales son particularmente cruciales para lograr el acceso equitativo a productos médicos seguros y de calidad durante pandemias y otras emergencias de salud pública, así como para promover la innovación y producción regional”, dijo el director de la OPS, Jarbas Barbosa. “Estamos motivados a fortalecer nuestra asociación con CEPI a través de este acuerdo, siguiendo un marco de cooperación firmado en 2023 para el beneficio de las personas en toda la región de las Américas”, agregó.

Richard Hatchett de CEPI y el Dr. Barbosa, director de OPS, sostienen el acuerdo firmado por ambas organizaciones.

La Red PARF se creó en 1999 para ayudar a fortalecer las funciones y los sistemas regulatorios en los países de las Américas, con el fin de lograr la convergencia y la armonización de la reglamentación en la Región. Su misión incluye abordar las disparidades existentes, desarrollar competencias clave para apoyar las buenas prácticas regulatorias y científicas, así como desarrollar, aprobar e implementar propuestas comunes para la regulación de las tecnologías sanitarias en toda la región.

“CEPI se complace en fortalecer nuestra asociación con la OPS y la Red PARF para apoyar la armonización de la reglamentación en las Américas y defender a la región contra enfermedades infecciosas emergentes. Esta armonización de los procesos regulatorios es crucial, ya que fomenta un entendimiento común entre los reguladores regionales, maximiza los recursos regulatorios limitados, ayuda a establecer normas que se adaptan a las necesidades específicas de la región y, en última instancia, puede acelerar el proceso de obtener diagnósticos, terapias y vacunas seguras y eficaces a quienes más los necesitan”, dijo el doctor Richard Hatchett, director ejecutivo de CEPI.

El nuevo acuerdo sigue las recomendaciones realizadas durante la reciente XI Conferencia PARF, que también marcó el 25º aniversario de la red. La Conferencia solicitó un nuevo plan estratégico para adaptarse a los nuevos desafíos regionales y mejorar, entre otras cosas, la preparación normativa ante emergencias sanitarias.

Acerca de CEPI

CEPI fue lanzada en 2017 como una asociación innovadora entre organizaciones públicas, privadas, filantrópicas y de la sociedad civil. Su misión es acelerar el desarrollo de vacunas y otras contramedidas biológicas contra las amenazas de enfermedades epidémicas y pandémicas, y facilitar el acceso equitativo a ellas. CEPI ha apoyado el desarrollo de más de 50 vacunas candidatas o tecnologías de plataformas contra múltiples patógenos de alto riesgo conocidos y también está avanzando en el desarrollo de plataformas de respuesta rápida para vacunas contra una futura Enfermedad X. Un elemento central del plan quinquenal de CEPI para combatir las pandemias en 2022-2026 es la «Misión de los 100 días», cuyo objetivo es reducir a 100 días el tiempo necesario para desarrollar vacunas seguras, eficaces y accesibles en todo el mundo contra las nuevas amenazas.

Acerca de la OPS

La OPS es el organismo especializado en salud del Sistema Interamericano y actúa como Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las Américas. Fundada en 1902, la OPS es la agencia internacional de salud pública más antigua del mundo y trabaja con los países de la región para mejorar y proteger la salud de las personas. La organización apoya a los países en la lucha contra las enfermedades transmisibles y no transmisibles y en la respuesta a emergencias y desastres, y proporciona cooperación técnica para fortalecer los sistemas de salud y garantizar un acceso equitativo a la atención en salud.

Alcance de las reivindicaciones de patentes y competencia de biosimilares en EE UU y la UE

(*Patent Claim Scope and Biosimilar Competition in the US and EU*)

Bloomfield D, Kesselheim AS

Journal of Law, Medicine & Ethics, Volume 52. DOI: 10.1017/jme.2024.133

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-law-medicine-and-ethics/article/patent-claim-scope-and-biosimilar-competition-in-the-us-and-eu/8A89FE1A5BBEA682AC9D5BB434319FC9> (Acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: mercado de los productos biológicos, competencia medicamentos biosimilares, disponibilidad de medicamentos biosimilares

Resumen

A EE UU le ha costado establecer la competencia en el mercado de los productos biológicos, terapias derivadas de células vivas. En el caso de los medicamentos de moléculas pequeñas, la aparición de los medicamentos genéricos al final del periodo de exclusividad generó competencia directa e impulsó la competencia de precios, reduciendo el gasto.

En 2010, para estimular la competencia en el mercado de los productos biológicos, el Congreso creó una vía simplificada para que la FDA aprobara versiones comparables de medicamentos biológicos, denominados biosimilares. Sin embargo, la competencia de los biosimilares en EE UU sigue siendo menor que en los países europeos. Por ejemplo, en agosto de 2020, había 52 biosimilares disponibles en Alemania, y solo 15 en EE UU [1]. Un factor importante que ha contribuido a esta «brecha biosimilar» ha sido el hecho de que los biosimilares de biológicos de grandes ventas como *adalimumab* (Humira) y *etanercept* (Enbrel) solo estaban (o estarán) disponibles comercialmente en EE UU varios años después de recibir la aprobación de la FDA, mientras que en Europa estuvieron disponibles años antes [2].

Hasta finales de 2021, los biosimilares tardaron una media de 301 días en recibir la aprobación de la FDA y estar disponibles para su uso [3]. En un estudio reciente, la mediana del tiempo transcurrido entre la aprobación de un medicamento biológico y el momento en que su primer biosimilar se puso a disposición de los pacientes estadounidenses fue de 21,5 años [4]. Esta escasez de competencia ha contribuido al elevado gasto estadounidense

en biológicos. Según el Departamento de Salud y Servicios Humanos, en 2022 el 41% del gasto farmacéutico de EE UU se destinó a productos biológicos, que representaron el 16% de las recetas estadounidenses [5].

Referencias

1. D. L. Carl et al., “Comparison of Uptake and Prices of Biosimilars in the US, Germany, and Switzerland,” *JAMA Network Open*, Dec. 2022, at 2. See also I. Gherghescu and M. Begoña Delgado-Charro, “The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA,” *Pharmaceutics* 13, no. 1 (2021): 48.
2. V. L. Van de Wiele et al., “The Characteristics of Patents Impacting Availability of Biosimilars,” *Nature Biotechnology* 1 (2022); “*Etanercept Biosimilars Delayed until 2029 in US*,” *Generics and Biosimilars Initiative* (Jan. 14, 2022), available at <<https://www.gabionline.net/biosimilars/news/etanerceptbiosimilars-delayed-until-2029-in-us>> (last visited June 20, 2024).
3. R. Williamson et al., “Are Manufacturing Patents to Blame for Biosimilar Market Launch Delays?” *Value Health* 27 (2024): at 289.
4. B. N. Rome et al., “Market Exclusivity Length for Drugs with New Generic or Biosimilar Competition, 2012–2018,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 109 (2021). Note that because biologics have only recently started facing competition, the sample size in the study was limited, considering four biologic molecules as compared with 264 small molecule therapies.
5. See *Competition In Prescription Drug Markets, 2017-2022*, U.S. Department of Health & Human Services 7 (2023), available at <<https://aspe.hhs.gov/sites/default/files/documents/1aa9c46b849246ea53f2d69825a32ac8/competition-prescription-drug-markets.pdf>> (last visited June 20, 2024) (calculation by authors from figures in Table 2). This disparity could be attributed in part to the fact that newer drugs are more likely to be biologics than small molecules, and hence protected from competition by both regulatory exclusivities and patents. In addition, biologics are more expensive to produce than most small molecule drugs, and so may in part for that reason remain more expensive after their exclusivity expires.

América Latina

Brasil. Anvisa ante la crisis: una oportunidad para su fortalecimiento

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) ha sido reconocida como autoridad reguladora nacional de referencia mundial, y actualmente es responsable de supervisar más del 20% del PIB de Brasil. A continuación, resumimos lo que Leonardo Abranches, consultor en Brasil para Asuntos Gubernamentales y Corporativos, escribió para JOTA, un boletín brasileño especializado en asuntos judiciales [1].

Anvisa enfrenta un desafío urgente, ya que para finales de 2024 se prevé la jubilación de aproximadamente 500 empleados, lo que representa casi el 25% de su fuerza laboral actual (un total de 1.604 profesionales y 400 funcionarios de apoyo). Sin embargo, solo se han autorizado 50 nuevas contrataciones, lo que agrava una situación ya crítica pues se requieren 1.250 profesionales adicionales. Esta reducción pone en riesgo la capacidad de la agencia para cumplir su misión, afectando la aprobación de nuevos productos, la vigilancia sanitaria y el control fronterizo.

La falta de personal no solo compromete el acceso oportuno de los pacientes a medicamentos y otras tecnologías de salud, sino que también impacta al complejo industrial brasileño relacionado con la salud y la cadena de suministro que depende de procesos regulatorios eficientes. Además, las repercusiones de esta situación podrían extenderse más allá de Brasil, provocando escasez de productos en regiones como América Latina, África, el Sudeste Asiático, EE UU y Europa.

Es importante contar con un sistema regulatorio eficiente no sólo para garantizar el acceso a los productos, sino también para fortalecer a Brasil como un destino atractivo para inversiones en investigación, desarrollo y producción. La eficacia de Anvisa influye directamente en la capacidad de Brasil para ampliar los sectores: biotecnológico, farmacéutico y de tecnología médica. Las demoras en la aprobación regulatoria pueden sofocar la innovación, afectar la creación de empleo, retrasar el acceso a productos que salvan vidas y socavar las ambiciones más amplias de crecimiento económico del país.

Enfrentar esta crisis es esencial para las empresas de todos los países que invierten en el sector de salud de Brasil y en las cadenas de suministro globales. En materia de salud, Brasil es un

importante socio comercial de EE UU, y anualmente el comercio en productos médicos entre estos dos países alcanza los miles de millones de dólares. A lo largo de los años, Anvisa y la FDA han construido una base sólida de colaboración, compartiendo las mejores prácticas y alineándose en cuestiones regulatorias clave.

El Consejo Empresarial Brasil-Estados Unidos de la Cámara de Comercio de EE UU reconoce el papel fundamental de Anvisa y está preparado para apoyar a la agencia a través del diálogo, promoviendo la convergencia regulatoria entre Brasil y EE UU, y facilitando asociaciones público-privadas, con el objetivo de fortalecer su capacidad y eficacia.

Para hacer frente a esta crisis y a la creciente demanda de supervisión regulatoria, se propone fortalecer la cooperación entre Brasil y EE UU, teniendo en cuenta su relación como socios comerciales estratégicos. Esta colaboración se quiere establecer mediante el diálogo continuo, la promoción de la convergencia regulatoria y la facilitación de asociaciones público-privadas, con el objetivo de mejorar la capacidad y eficacia de la agencia reguladora brasileña. Un ejemplo concreto de este esfuerzo es la ampliación del Acuerdo de Cooperación Económica y Comercial (ATEC) entre ambos países, incorporando disposiciones más específicas relacionadas con los procesos de aprobación regulatoria.

Otras recomendaciones y acciones para fortalecer Anvisa incluyen la autorización inmediata de al menos 600 nuevas contrataciones de profesionales, la modernización de sus sistemas de información y la implementación de herramientas de inteligencia artificial para optimizar los procesos regulatorios. Asimismo, se propone hacer una revisión de la legislación vigente con el fin de dimensionar adecuadamente la fuerza laboral de la agencia en función de sus crecientes responsabilidades, lo que le permitirá gestionar de manera más eficiente el creciente sector de la salud en Brasil.

Referencias

1. Abranches L. (2024, 28 de noviembre). Fortaleciendo a Anvisa: un momento decisivo para a cooperação Brasil-EUA. JOTA. <https://www.jota.info/artigos/fortalecendo-a-anvisa-um-momento-decisivo-para-a-cooperacao-brasil-eua>

Brasil. Reflexiones sobre la perspectiva regulatoria en investigación clínica en Brasil

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)

Anvisa publica un documento donde presenta una serie de estrategias para mejorar el entorno regulatorio para la investigación clínica de medicamentos en Brasil. Así como reflexiones sobre aspectos considerados relevantes para fortalecer la base tecnológica estratégica para la producción y la innovación en el sector de salud brasileño [1].

Las reflexiones se basan en los 25 años de experiencia de la Agencia en investigación clínica, los aprendizajes derivados de la pandemia de covid-19, así como en los avances en la investigación clínica, la innovación farmacéutica y las nuevas tecnologías. Todo ello representa una oportunidad de transformación para optimizar la regulación de los ensayos clínicos, fomentando un entorno más favorable para la

investigación, sin comprometer la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en estudio.

Frente a esta publicación, Regulatory Focus en su nota [2] resalta como los esfuerzos de ANVISA para fortalecer el entorno regulatorio y promover la investigación clínica en Brasil se inspiraron en las iniciativas de otras agencias, tales como los programas para la revisión de Terapias Revolucionarias Oncológicas en Tiempo Real de la FDA (*Breakthrough Therapy and Real-Time Oncology Review*), así como el Programa de Aceleración de Ensayos Clínicos del Reino Unido (*Clinical Trials Acceleration Programme*).

Brasil. Anvisa aprueba nuevo marco para normas de investigación clínica en el país

(Anvisa aprova novo marco para regras de pesquisa clínica no país)

Anvisa, 29 de noviembre del 2024

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-novo-marco-para-regras-de-pesquisa-clinica-no-pais>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)*

El Consejo Colegiado de Anvisa aprobó, este miércoles (27/11), una amplia actualización de la norma que regula la investigación clínica en Brasil. Las nuevas reglas deberían hacer que Brasil sea más atractivo para las inversiones en investigación clínica.

La actualización de la norma fue propuesta por el área técnica de la propia Agencia y recibió 240 aportes durante la fase de consulta pública, todos ellos fueron analizados individualmente por el equipo técnico.

La investigación clínica engloba el conjunto de estudios realizados con seres humanos, y los datos generados durante estos estudios sirven para demostrar la eficacia y seguridad de un medicamento que, durante la fase de investigación, se considera un producto en investigación. Los estudios clínicos son uno de los pilares centrales para el registro de nuevos medicamentos y su salida al mercado.

Modernización

Según la directora y relatora de la nueva resolución, Meiruze Freitas, la modernización de las estrategias regulatorias es esencial para consolidar un ecosistema de innovación robusto en Brasil, capaz de atender las crecientes necesidades de salud pública e impulsar el desarrollo tecnológico.

El nuevo reglamento actualiza las normas y su objetivo es reducir las trabas burocráticas y facilitar el desarrollo clínico de los medicamentos, sin reducir los estándares técnicos necesarios para demostrar su seguridad y eficacia.

La actualización se publicará en forma de Resolución de Consejo Colegiado (*Resolução da Diretoria Colegiada* o RDC) con guías y procedimientos, y una Instrucción Normativa (IN) que incluye la lista de autoridades extranjeras equivalentes que podrán utilizarse para optimizar los análisis.

Novedades:

- Posibilidad de acelerar la importación de medicamentos que se utilizarán en la investigación mientras se analiza el expediente. Esta medida permitirá acortar el tiempo entre la autorización de la investigación por parte de Anvisa y el inicio

Referencia

1. ANVISA. (2024, 11 de diciembre). Reflexões & perspectivas regulção, pesquisa clínica e inovação. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/copy2_of_RelatrioPesquisaClinicaDire211dez2024versoDivulgao2.pdf
2. . ANVISA publishes competitiveness strategy for clinical trials, while US Chamber of Commerce highlights ‘staffing crisis’. 2024, 17 de diciembre). Regulatory Focus. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/12/latin-america-roundup-cofepris-suspends-manufactur>

efectivo del estudio clínico. Para este punto, la Agencia realizó un análisis histórico del porcentaje de aprobaciones de expedientes de investigación. La norma define que los productos importados para investigación deben almacenarse bajo responsabilidad del patrocinador hasta que se autorice el estudio.

- *Regulación del uso de la presentación continua de datos en el contexto de la investigación clínica.* Este mecanismo permitirá a los investigadores ir presentando los datos para que se apruebe una investigación por etapas, a medida que se produzcan, lo que permitirá a Anvisa comenzar a evaluar las solicitudes antes, mientras se generan otros datos y se obtiene información adicional. El mismo mecanismo regulatorio se utilizó por primera vez en Brasil durante la pandemia de covid-19, y fue fundamental para acelerar la evaluación de nuevos medicamentos y vacunas.
- *Introducción de definiciones más precisas de categorías de riesgo, fases de estudio y requisitos técnicos.* La Instrucción Normativa aportará criterios claros para la clasificación del riesgo y la complejidad de los ensayos clínicos y de los medicamentos experimentales, así como la definición de Autoridades Reguladoras Extranjeras Equivalentes (AREE), con el objetivo de optimizar el análisis de las peticiones y reducir la duplicación de análisis.
- *Armonización de las prácticas regulatorias nacionales con las normas recomendadas por el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano – ICH, en particular la Guía de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6(R2).*

Puede obtener más información en la presentación preparada por el área técnica de ANVISA https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/DICOL_27.11.24_CPI.257RDCPesquisaClinica.pdf (en portugués).

Colombia. **Invima anuncia reducción de tiempo para registros sanitarios y otros trámites***El Espectador*, 23 de diciembre de 2024<https://www.elespectador.com/salud/invima-anuncia-reduccion-de-tiempo-para-registros-sanitarios-y-otros-tramites/>

El anuncio se da a conocer días después del Tribunal Administrativo de Cundinamarca le ordenara al Ministerio de Salud mantener activo el Plan de Respuesta Urgente y diseñar una nueva Política Farmacéutica Nacional.

En la mañana de este lunes, 23 de diciembre, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) anunció que alista una serie de medidas que buscan reducir los tiempos en el otorgamiento de registros sanitarios y autorizaciones de comercialización, al tiempo que modernizará otros trámites y servicios.

Según dio a conocer la entidad, parte de la estrategia será ofrecer servicios en línea y en tiempo real, para que los usuarios puedan conocer el estado del avance de los trámites que realicen a través de la página web del Instituto.

Con estas medidas, se espera disminuir los tiempos y costos en procesos relacionados con alimentos y bebidas; medicamentos y productos biológicos; cosméticos; aseo; plaguicidas; productos de higiene doméstica y dispositivos médicos. Para estos productos, también estarán disponibles la emisión de registros automáticos y semiautomáticos.

De acuerdo con Francisco Rossi, director general del Invima: “El objetivo de estas medidas apunta a consolidar un modelo enfocado en los riesgos y promueve una gestión más moderna y eficiente. El Invima se enfocará más en la inspección, vigilancia y control que en la etapa de otorgamiento de registros”.

El anuncio llega cuatro días después de que el Tribunal Administrativo de Cundinamarca le ordenara al Ministerio de Salud mantener activo el Plan de Respuesta Urgente adoptado en octubre de 2023, para enfrentar la escasez y desabastecimiento de varios medicamentos.

En la sentencia del 19 de diciembre, el Tribunal también le ordenó al Ministerio de Salud liderar una mesa de trabajo interinstitucional para diseñar una nueva Política Farmacéutica Nacional, que deberá incluir el trabajo del Invima, los ministerios de Comercio, Industria y Turismo y de Ciencia y Tecnología, así como otros actores del sector, como la industria farmacéutica, las Entidades Promotoras de Salud (EPS), las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) y los pacientes.

El objetivo de la nueva política debe estar dirigido a resolver problemáticas actuales y estructurales del sistema, según el Tribunal. Algunos de ellos son los más de 27.000 expedientes de registros sanitarios que tiene el Invima sin resolver y que ha dejado fuera del mercado a miles de mercados.

La nueva política también deberá enfocarse en la regulación de precios, la financiación adecuada a los proveedores, la operación transparente del sistema farmacéutico y la garantía del acceso universal a los medicamentos, de acuerdo con el alto tribunal.

Como explicábamos hace algunos meses, son varios los actores que intervienen en la cadena de suministro de medicamentos en Colombia. Está el Invima —el ente que autoriza y vigila la calidad de los medicamentos, desde su producción hasta su comercialización—; la industria —los laboratorios que hacen o importan los medicamentos—; los hospitales y las clínicas —en donde se prescriben y administran los medicamentos—; las EPS, que gestionan la entrega de esos medicamentos.

Por último, los gestores farmacéuticos (como Cafam o Cruz Verde) que se encargan de distribuir y, en muchos casos, de comprar los medicamentos. Del buen funcionamiento de esa multiplicidad de actores y de sus responsabilidades en el sistema, depende hasta la entrega de un acetaminofén.

Colombia. **El Invima actualiza su Manual Tarifario para el 2025***Comunicado Invima. 2 de enero de 2025*<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/el-invima-actualiza-su-manual-tarifario-para-el-2025>

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) informa a los usuarios que a partir del 1 de enero del 2025 se realizó la actualización ordinaria del Manual Tarifario que incluye los siguientes cambios:

1. Se realiza el incremento de ley a las tarifas de la entidad de acuerdo con la Resolución 3914 del 17 de diciembre del 2024 del Ministerio de Hacienda y Crédito Público, en la cual se estableció el valor de la Unidad de Valor Básico (UVB) para la vigencia 2025.
2. Que en aras de dar mayor claridad a los usuarios y evitar reprocesos en la radicación de solicitudes, se modifican en su descripción los códigos tarifarios 4001-73, 90134, 4001-74, 90135, 4001-75, 90136, 4001-76, 90137, 4001-77, 90138, 4001-78, 90139, 4006-1, 4006-5, 4006-9, 4006-13, 4010-2, 4011, 4017, 4029, 4031, 4035, 4036, 4037, 4038, 4039, 4040,

4041, 4042, 4043, 4060, 4063, 4093, 4094-1, 4094-9, 4094-13, 4002-23, 4001 y 90094.

3. La dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima pone a disposición de los usuarios las tarifas con los siguientes códigos:

4300-5 Autorización o Renovación de Licencia para la Fabricación de derivados no psicoactivos de cannabis (modalidad única).

4300-6 Autorización o prórroga de Licencia extraordinaria para la Fabricación de derivados de cannabis para investigación no comercial.

4300-7 Autorización de Licencia de fabricación de derivados de cannabis para el agotamiento de existencias de cannabis o derivados

El manual tarifario podrá ser consultado con un clic en: <https://www.invima.gov.co/tramites-y-servicios/tarifas>

Colombia. El Invima y la ADRES hacen un llamado a no manipular la esperanza de pacientes con enfermedades raras por intereses comerciales

Consultor Salud, 7 de noviembre del 2024

<https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2024/11/11-07-24-EL-INVIMA-Y-ADRES-HACEN-UN-LLAMADO-A-NO-MANIPULAR-LA-ESPERANZA-DE-PACIENTES-CON-ENFERMEDADES-RARAS-POR-INTERESES-COMERCIALES-1.pdf>

En noviembre del 2024, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) y la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES), como entidades adscritas al Ministerio de Salud y Protección Social, emitieron en conjunto un comunicado ante la información que se ha circulado sobre las barreras de acceso a medicamentos y tratamientos para enfermedades huérfanas.

Ambas instituciones resaltan su compromiso con su misión frente a los pacientes y a los colombianos en general. En relación con el alto precio de los medicamentos innovadores y las diversas barreras de acceso, el comunicado recuerda que la Sala Especializada de Medicamentos ha señalado en espacios académicos que países desarrollados, en particular EE UU y los

de la Unión Europea, han implementado mecanismos de autorización rápida para estos fármacos. Dichos mecanismos omiten algunos de los requisitos tradicionalmente utilizados para evaluar su eficacia y seguridad, como parte de una estrategia de promoción industrial para sus empresas locales.

Sin embargo, la experiencia en estos países no ha sido del todo positiva, por lo que no sería recomendable “adoptar estas prácticas de manera acrítica en otros contextos”. En este sentido, se rechaza la campaña de deslegitimación contra el Invima, enfatizando que el instituto no retrasa ni rechaza la aprobación de innovaciones por su alto costo, sino porque los mecanismos de aprobación empleados en otros países no son tan confiables como se desearía.

México. Eficiencia en las autorizaciones sanitarias de medicamentos por la Cofepris 2019-2022

Svarch-Pérez AE, Molina-Gasman AM, Enríquez-Ríos N, Olivares-Trejo MP, Molina-Leza JF, Alcocer-Varela JC.

Salud Pública de México, 2024

<https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/15286> (de libre acceso en español)

Objetivo: Medir la eficiencia en la emisión de autorizaciones sanitarias de medicamentos analizando las solicitudes de trámites -entradas- y la emisión de dictámenes -salidas-, y su relación con las modificaciones de las condiciones de registro en los últimos cuatro años.

Material y métodos: Revisión de la base de datos automatizada de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (SIIPRIS), a partir de un modelo de regresión polinomial de grado 3 para corroborar la validez de las tendencias observadas.

Resultados: Hubo un incremento de entradas y salidas de trámites entre 2019 y 2022, matizada con reducción de éstos en

2020 y primera mitad de 2022. En 2022 el incremento de los trámites culminados fue mayor a 200% con respecto a 2019, y entre 2021 y 2022 se redujo el tiempo promedio de los trámites, con lo que se duplicó el porcentaje de concluidos en menos de 90 días y disminuyó a la mitad el porcentaje de los mayores a 360 días.

Conclusiones: Hay un notorio progreso en la eficiencia vinculado con medidas como el incremento del personal dictaminador, automatización de procesos y ajustes en la organización interna. Persiste el desafío de cerrar la brecha de trámites sin concluir y se alcance culminarlos en menos de 90 días promedio.

México. Cofepris garantizará la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud que forman parte de la compra consolidada

Cofepris: Comunicado 146/2024, 5 de noviembre de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-garantizar-la-calidad-seguridad-y-eficacia-de-los-insumos-para-la-salud-que-forman-parte-de-la-compra-consolidada>

Armida Zúñiga Estrada, destacó la importancia del trabajo que realiza esta autoridad sanitaria en el proceso de obtención de registros sanitarios de medicamentos y dispositivos médicos. A través de la regulación ágil y transparente, esta comisión federal contribuirá a alcanzar las metas del Sector Salud 2024-2030

La titular de la Cofepris, Armida Zúñiga Estrada aseguró que la agencia sanitaria a su cargo garantizará la seguridad, calidad y

eficacia en el nuevo modelo de adquisición de medicamentos del Gobierno de la presidenta Claudia Sheinbaum Pardo.

“Cofepris garantizará la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos, vacunas y otros insumos para la salud considerados en la compra consolidada. Esto se llevará a cabo a través de los esquemas de la obtención de los registros sanitarios

de cada producto”, señaló durante su participación en la conferencia matutina: Las mañaneras del pueblo.

Además, recalcó que un registro sanitario se otorga cuando el insumo para la salud demuestra, mediante el análisis técnico y científico, su calidad, eficacia y seguridad.

En ese sentido, la participación de esta autoridad sanitaria, a través de la regulación ágil y transparente de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, contribuirá a alcanzar las metas del Sector Salud 2024-2030, entre otras, priorizar la promoción de la salud, la prevención de enfermedades y la vacunación a lo largo de la vida; fortalecer al IMSS Bienestar para atender a la población sin seguridad social; aumentar la calidad de la atención médica y reducir los tiempos de espera; garantizar que todas las clínicas y hospitales cuenten con medicamentos, insumos y el equipamiento para brindar atención, y modernizar e integrar al sector salud para que todas las personas puedan recibir atención en cualquier unidad del sector público.

Cofepris participa en todo el proceso de la compra consolidada, identificando el listado de registros sanitarios vigentes de las claves que son materia de la licitación.

Posterior a la compra, esta agencia sanitaria atenderá los permisos de importación de los insumos adjudicados y brindará atención prioritaria a las consultas regulatorias que pudieran surgir en el proceso de liberación de insumos como vacunas o medicamentos controlados, así como en el proceso de distribución (licencias, aseguramientos de productos, alertas sanitarias).

De manera particular, el trabajo de esta agencia sanitaria permitirá fortalecer la cobertura del programa de vacunación universal; sustituir el equipamiento obsoleto en hospitales y clínicas por dispositivos modernos y eficaces; garantizar la disponibilidad de medicamentos gratuitos, y contribuir al abasto de las farmacias del bienestar.

Con una sólida trayectoria académica y profesional, Zúñiga Estrada, quien el pasado 16 de octubre fue designada como comisionada federal de Protección contra Riesgos Sanitarios por la presidenta de México, Claudia Sheinbaum Pardo, a través del secretario de Salud, David Kershenovich Stalnikowitz asumió el reto de liderar Cofepris con un enfoque orientado a la eficiencia, la transparencia y la rendición de cuentas.

Perú. Proyecto de Ley pone en riesgo la soberanía farmacéutica en Perú

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(1)

Tags: DIGEMID, políticas farmacéuticas, debilitar la regulación farmacéutica

El portal *Salud con Lupa* ha publicado los detalles de un proyecto de Ley que, de ser aprobado, podría debilitar significativamente las funciones de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid). La propuesta permitiría que los laboratorios farmacéuticos omitan presentar información clave sobre la eficacia y seguridad de sus productos para obtener registros sanitarios en Perú. Esto comprometería los controles de calidad y seguridad de los medicamentos, exponiendo a los pacientes a riesgos graves [1]. A continuación, se resume la situación.

Desde mayo de 2023, el congresista Ernesto Bustamante, de la bancada de Fuerza Popular, impulsa una propuesta legislativa que amenaza la autonomía y funciones de la Digemid. Bustamante argumenta que la iniciativa facilitará el acceso a medicamentos genéricos más baratos y de igual eficacia. Sin embargo, el proyecto, que fue devuelto a la Comisión de Salud en agosto de 2024, modificaría los requisitos para la aprobación de registros sanitarios de medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos, especialmente aquellos para tratar el cáncer y las enfermedades raras.

Aunque el proyecto podría agilizar la operatividad de la agencia, en realidad debilita las funciones de la Digemid al impedirle revisar información técnica crucial sobre la calidad y eficacia de los medicamentos. Entre los cambios más preocupantes se encuentra la eliminación de la exigencia de estudios de bioequivalencia y los estudios de estabilidad. Bajo esta propuesta, las farmacéuticas solo tendrían que presentar un certificado de registro en un país de alta vigilancia sanitaria y un

certificado de libre comercialización. Además, el proyecto no menciona el ingreso de medicamentos genéricos intercambiables, siendo incorrecto afirmar que, de aprobarse la ley, los pacientes accederán a opciones más baratas y de igual eficacia, como ha sostenido el congresista Bustamante.

También, los medicamentos importados podrían estar etiquetados en idiomas extranjeros como inglés, coreano o japonés, lo que dificultaría la comprensión de las instrucciones de uso y almacenamiento. Esto aumentaría el riesgo de errores en la administración o dosificación, afectando gravemente a los pacientes. También existe el peligro de que los medicamentos incluyan indicaciones o dosificaciones no autorizadas, lo que sería especialmente perjudicial para poblaciones vulnerables como niños y mujeres embarazadas.

Cabe destacar que, antes de ser parlamentario, Bustamante fue director de dos laboratorios privados y una empresa farmacéutica, por lo que se han cuestionado sus posibles conflictos de interés.

Frente a esta propuesta, el Colegio Médico del Perú y el Colegio Químico Farmacéutico han advertido que dicha Ley debilitaría los controles de la Digemid, permitiendo el ingreso de medicamentos falsificados o con una composición diferente a la declarada. El colectivo “Los Pacientes Importan”, que agrupa a más de 30 asociaciones de personas con enfermedades raras y huérfanas, también ha cuestionado la iniciativa. Sostienen que el proyecto no beneficia a los pacientes y los expone a medicamentos de dudosa calidad. Estos pacientes ya enfrentan diagnósticos tardíos debido a la falta de especialistas y deben costear medicamentos que los seguros públicos no cubren.

Facilitar el ingreso de productos de baja calidad solo agravaría su situación.

El Colegio Médico del Perú recomienda fortalecer la gestión de la Digemid y promover la oferta y demanda de medicamentos genéricos y biosimilares seguros, eficaces y de calidad, siguiendo los lineamientos de la OMS, la política andina de medicamentos y la política nacional de medicamentos. Esto garantizaría el cumplimiento de estándares de calidad que protejan la salud de los peruanos.

Situación actual del proyecto

En septiembre de 2023, el Ministerio de Salud declaró que el proyecto no era viable, ya que los productos farmacéuticos deben

someterse a evaluaciones exhaustivas por parte de la Digemid antes y después de su aprobación. Además, advirtió que los criterios propuestos carecen de bases técnicas y científicas, lo que podría comprometer seriamente la salud pública.

Sin embargo, el martes 3 de diciembre del 2024, la Comisión de Salud del Congreso postergó el debate del proyecto en lugar de archivarlo, acordando revisarlo en su próxima sesión ordinaria.

Fuente original

1. Medicamentos sin garantías: lo que hay detrás del proyecto de ley que debilita a la Digemid.

<https://saludconlupa.com/noticias/medicamentos-sin-garantias-lo-que-hay-detras-del-proyecto-de-ley-que-debililita-a-la-digemid/>

Europa y el Reino Unido

Aprovechamiento de datos de la práctica clínica para uso regulatorio

(Harnessing Real-world data for regulatory use Report on the joint HMA/EMA Big Data Steering Group workshop on Real-world evidence (RWE) methods)

Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency: 14 de junio del 2024

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-harnessing-real-world-data-regulatory-use-report-joint-hma-ema-big-data-steering-group-workshop-real-world-evidence-rwe-methods_en.pdf?source=email

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)*

Tags: ensayos clínicos con datos existentes, metodología ensayos clínicos

Resumen ejecutivo

El 14 de junio de 2024 tuvo lugar un taller híbrido (presencial y por Internet) organizado por los Directores de las Agencias de Medicamentos (HMA por sus siglas en inglés Heads of Medicines Agencies) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para hablar sobre el plan elaborado por el Grupo sobre la Gestión de las Grandes Bases de Datos (Big Data) de la HMA-EMA 2023-2025 (*HMA-EMA Big Data Steering Group plan 2023-2025*). Este taller se realizó para recopilar las perspectivas sobre el borrador del documento de reflexión (RF) sobre la evidencia de la práctica clínica (*Real World Evidence* o RWE), discutir las prioridades para el desarrollo y la colaboración en futuras guías regulatorias sobre la RWE, e involucrar a las partes interesadas en la metodología que se utilizará para generar RWE en el contexto de la toma de decisiones regulatorias.

El taller también sirvió para presentar el Grupo de Trabajo sobre Metodología (*Methodology Working Party*, por sus siglas en inglés MWP), y un borrador de su plan para el desarrollo de la guía para generar evidencia de la práctica clínica.

El taller fue presidido por Peter Arlett (EMA, copresidente del BDSG) y Jeppe Larsen (Agencia Danesa de Medicamentos, director de dispositivos médicos). Durante el taller, los participantes de organizaciones de pacientes, el mundo académico, los titulares de registros, los organismos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), la industria (farmacéutica y de dispositivos médicos), la Comisión Europea y los reguladores de medicamentos intercambiaron experiencias, puntos de vista e ideas sobre cómo fortalecer y asegurar el uso de datos de la práctica clínica (*Real World Data* o RWD) para fines regulatorios. Se identificaron los desafíos clave y los participantes hicieron sugerencias, sentando las bases para futuras mejoras del uso de la evidencia procedente de la práctica clínica en la regulación de medicamentos.

El taller marcó un hito importante en avanzar el debate sobre el uso de la evidencia de la práctica clínica en la atención médica. Todos los materiales, incluida la agenda, las presentaciones y una grabación, están disponibles en la página que creo la EMA para el taller del Grupo Directivo Conjunto de los Directores de las Agencias Reguladoras/EMA sobre Grandes Bases de Datos (*Joint HMA/EMA Big Data Steering Group*) sobre métodos relacionados con la evidencia de la práctica clínica.

La Plataforma Europea de Seguimiento al Desabastecimiento permite dar mejor seguimiento de la escasez en la UE

(European Shortages Monitoring Platform enables better monitoring of shortages in the EU)

European Medicines Agency. 28 de noviembre del 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/european-shortages-monitoring-platform-enables-better-monitoring-shortages-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)*

Tags: disponibilidad de medicamentos, cadena de distribución de medicamentos, asegurar el abastecimiento de medicamentos

La Plataforma Europea de Seguimiento al Desabastecimiento (*European Shortages Monitoring Platform* o ESMP, por sus

siglas en inglés) ya está funcionando y cuenta con un conjunto básico de funcionalidades. Con esta primera versión de la ESMP, los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) pueden enviar datos para informar rutinariamente sobre la escasez de medicamentos autorizados de forma centralizada. Esto marca el

inicio de un período de transición que finalizará el 2 de febrero de 2025, cuando el uso de la plataforma será obligatorio.

La publicación del ESMP es un hito importante en el esfuerzo por abordar el desabastecimiento de medicamentos y garantizar que estén disponibles para los pacientes cuando y donde más los necesitan. Centralizará y automatizará la recopilación de datos sobre el desabastecimiento de medicamentos, permitiendo que las autoridades reguladoras tengan acceso a información completa en tiempo real para mejorar la prevención, el seguimiento y la gestión de la escasez de medicamentos en toda la UE y el Espacio Económico Europeo (EEE).

Después de lanzar la funcionalidad para informar rutinariamente sobre el desabastecimiento, se publicará la segunda versión de ESMP en febrero de 2025, con todas las funcionalidades para los titulares de las autorizaciones de comercialización y las autoridades nacionales competentes. Para entonces, los titulares de las autorizaciones de comercialización y las autoridades nacionales competentes también podrán presentar datos sobre la oferta, la demanda y la disponibilidad de medicamentos autorizados a nivel central y nacional durante las crisis y las respuestas que sugiera el Grupo sobre Desabastecimiento y Seguridad de los Medicamentos de la EMA (*EMA's Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products o MSSG*) para abordar la situación. Estas medidas se tomarán para monitorear y mitigar la escasez de un subconjunto de medicamentos, como fue el caso, por ejemplo, de los antibióticos en 2023-2024.

Medicamentos que contienen pseudoefedrina para tratar el resfriado: la EMA desaprovecha una oportunidad para proteger a los pacientes (*Pseudoephedrine-containing medicines in the common cold: the EMA misses an opportunity to protect patients*)

Prescrire International 2024; 33 (162): 213

Traducido Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Tags: proteger al consumidor de medicamentos, pseudoefedrina, desempeño de la EMA, tratamientos inútiles, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

- En marzo de 2024, la Comisión Europea, siguiendo la recomendación de la EMA, permitió que los medicamentos que contienen *pseudoefedrina* continúen en el mercado europeo. Se están modificando los RCP y los prospectos de estos medicamentos para contraindicar su uso en pacientes con insuficiencia renal o hipertensión no controlada o grave, y se añadirán el “síndrome de encefalopatía posterior reversible” y el “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible” como efectos adversos graves. La única medida que podría garantizar verdaderamente la seguridad de los pacientes sería retirar del mercado a estos medicamentos que son más peligrosos que beneficiosos.

En marzo de 2024, tras una evaluación europea del balance riesgo-beneficio de los medicamentos por vía oral que contienen *pseudoefedrina* y que se usan para el resfriado, la Comisión Europea acató la recomendación de la EMA y aprobó que se añadieran los efectos adversos “síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)” y “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)” a los RCP y los prospectos de los medicamentos en cuestión. Los principales síntomas indicativos

El ESMP también facilitará el acceso a la información disponible públicamente sobre la escasez de medicamentos individuales en el catálogo de escasez de la EMA y en los catálogos de escasez nacionales.

Si bien hasta el 2 de febrero de 2025 los titulares de autorizaciones de comercialización podrán seguir notificando la escasez de medicamentos autorizados de forma centralizada a través del proceso habitual, se les anima a que se familiaricen con la plataforma antes de que su uso sea obligatorio después del período de transición.

La EMA apoya a los usuarios del ESMP con cursos de formación, seminarios web (incluyendo grabaciones) y material informativo disponible en el sitio web de la EMA.

El ESMP responde a la orden ampliada de la EMA en virtud del Reglamento (UE) 2022/123 con el objetivo de facilitar el intercambio de información para una mejor prevención, identificación y gestión del desabastecimiento, así como una mejor comunicación entre la EMA, las autoridades nacionales competentes y las partes interesadas de la industria para garantizar la disponibilidad de medicamentos para los pacientes durante emergencias de salud pública y eventos importantes.

Las actualizaciones periódicas sobre los plazos y los avances, así como la información sobre cómo acceder al ESMP, están disponibles en la página web del ESMP.

de estos síndromes son cefaleas intensas de aparición súbita, náuseas, vómitos, convulsiones y/o alteraciones visuales. El SVCR conlleva un riesgo de accidente cerebrovascular [1-3]. La Comisión Europea también aceptó que se añadiera lo siguiente:

- **Contraindicaciones:** la *pseudoefedrina* no se debe usar en pacientes con hipertensión no controlada o grave, enfermedad renal crónica aguda grave o insuficiencia renal, ya que estos problemas clínicos aumentan el riesgo de padecer SERP o SVCR [2-4];
- Añadir una advertencia especial que enumere los síntomas que alertan sobre estos síndromes, e indicar que, si se presentan, se debe interrumpir la *pseudoefedrina* y se debe buscar atención médica de inmediato [2,3].

Casos graves de ambos síndromes que dejaron secuelas, en algunos casos en pacientes sin antecedentes relevantes. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA reconoce que ambos síndromes pueden “poner en riesgo la vida” y que se deben diagnosticar y tratar con rapidez. El PRAC analizó 34 casos para hacer esta evaluación. Todos fueron graves, y cinco dejaron secuelas (incluyendo trastornos del equilibrio, hemiparesia, trastornos de la concentración y migrañas). Según el PRAC, 6 de los 34 pacientes no tenían factores de riesgo para padecer SERP o SVCR [3].

Estos síndromes se añaden a la lista de efectos adversos de la *pseudoefedrina* que se han conocido durante décadas, a saber: trastornos cardiovasculares graves y, en ocasiones, mortales (crisis hipertensiva, infarto del miocardio, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular); colitis isquémica; y neuropatía óptica isquémica. Estos efectos adversos son desproporcionados al tratarse de medicamentos que se usan para el alivio pasajero de la congestión nasal [1,5].

En la práctica, ningún resfriado justifica el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina. Al proponer otro conjunto de modificaciones a los RCP y a los prospectos de estos medicamentos en vez de revocar sus permisos de comercialización, la EMA se aleja de su misión principal, que es actuar en defensa de los pacientes y de su seguridad.

Referencias

1. “Pseudoéphédrine: des risques insuffisamment pris en compte par le Comité de pharmacovigilance européen” *Rev Prescrire* 2024; 44 (483): 36.
2. ANSM “Pseudoéphédrine: risques de syndrome d’encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) - Lettre aux professionnels de santé” 12 February 2024: 2 pages.
3. European Commission “Commission (...) Decision of 27.3.2024 concerning (...) the marketing authorisations of medicinal products (...) which contain the active substance “pseudoephedrine” + “Annexes” 2 April 2024 + EMA “Pseudoephedrine-containing medicinal products Article-31 referral - Assessment report - Procedure number EMEA/H/A-31/1526” 30 November 2023: 68 pages.
4. ANSM “RCP-Actifed Rhume” 24 April 2023 + “RCP-Humex Rhume” 22 January 2024.
5. “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.

España. La AEMPS incorpora un servicio de Apostilla automático en las solicitudes de Certificados de Producto Farmacéutico (CPP) de medicamentos de uso humano terminados y registrados en España

AEMPS, 11 de noviembre de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-incorpora-un-servicio-de-apostilla-automatico-en-las-solicitudes-de-cpp-de-medicamentos-de-uso-humano-terminados-y-registrados-en-espana/?source=email>

- Gracias a este servicio, los Certificados de Producto Farmacéutico (CPP) de medicamentos de uso humano terminados y registrados en España para países comprendidos dentro del Convenio de la Haya serán reconocidos en cualquier país firmante del Convenio sin necesidad de otra autenticación.
- La Apostilla se realizará de forma automática al firmar el CPP en todas las solicitudes para terceros países comprendidos dentro del Convenio de la Haya y podrá descargarse junto con el CPP desde la aplicación informática Importación/Exportación/CPP.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la incorporación de un nuevo servicio de apostillado en la aplicación informática Importación/Exportación/CPP para la tramitación de las solicitudes de Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) de medicamentos de uso humano terminados y registrados en España. Este servicio estará disponible a partir de los 10 días hábiles siguientes a la publicación de esta nota informativa.

El procedimiento de Apostilla consiste en colocar sobre un documento público, o una prolongación de este, una anotación que certificará la autenticidad de la firma del mismo si este ha sido expedido en un país firmante del XII Convenio de La Haya. De esta manera, los documentos emitidos en un país firmante de

dicho Convenio y certificados por una Apostilla son reconocidos en cualquier otro país del Convenio sin necesidad de otra autenticación.

En el caso de los CPP de medicamentos de uso humano terminados y registrados en España, gracias a esta nueva actualización de la aplicación Importación/Exportación/CPP, la Apostilla se realizará de forma automática al firmar el CPP en todas las solicitudes para terceros países comprendidos dentro del Convenio de la Haya.

Al realizar la solicitud y seleccionar como país de destino uno de los países firmantes del Convenio de la Haya el solicitante verá en su pantalla la indicación “País firmante del XII Convenio de La Haya. Se aplicará Apostilla al certificado”, de manera que no tengan que realizar ninguna consulta adicional para saber si le corresponde Apostilla o no a esa solicitud.

Una vez emitido el CPP, firmado por el jefe del Departamento, el proceso de Apostilla por el Ministerio de Justicia se realiza automáticamente, y el solicitante tendrá la posibilidad de descargar tanto el CPP como el certificado de Apostilla. Ambos localizadores están vinculados entre sí, por lo que, ante una posible revocación del documento público, en este caso el CPP, se generarán nuevos localizadores, tanto del documento público (CPP) como del certificado o Apostilla.

España. Las compañías farmacéuticas podrán recurrir la autorización de comercialización de un competidor

Mónica Gail

El Global Farma, 30 de septiembre de 2024

<https://elglobal.es/politica/las-companias-farmaceuticas-podran-recurrir-la-autorizacion-de-comercializacion-de-un-competidor/>

El Tribunal Supremo confirma que, aunque el proceso es bilateral entre la compañía solicitante y la autoridad nacional, los

competidores podrán intervenir si consideran que afecta a sus derechos.

El Tribunal Supremo, a través de las Sentencias núm. 827/2024 y 1241/2024, de 14 de mayo y 10 de julio, ha dictaminado que las compañías farmacéuticas puedan impugnar la autorización de comercialización de ciertos medicamentos genéricos de un competidor.

La compañía demandante es el representante local del titular de dos autorizaciones de comercialización, una relativa a un medicamento con un único ingrediente activo (*ezetimiba*), cuyo periodo de protección de datos finalizó en 2011, y otra autorización de una combinación a dosis fijas de *ezetimiba* y *atorvastatina*, cuyo periodo de protección de datos finalizaba en septiembre de 2022.

Así, esta compañía intentó bloquear a otras dos (Cinfa y Normon) de comercializar versiones genéricas del fármaco que combina *ezetimiba* y *atorvastatina*. La compañía demandante alegaba que Cinfa y Normon estaban usando una laguna legal para saltarse la protección de datos que tenían hasta septiembre de 2022 y argumentaban que los genéricos no deberían haber sido autorizados antes de esa fecha, ya que Cinfa y Normon utilizaron datos de estudios previos para justificar sus solicitudes.

“A pesar de que la combinación de *ezetimiba* y *atorvastatina* ya se había autorizado en el pasado y que, por tanto, no era la primera vez que se aprobaba una combinación a dosis fijas de estas sustancias, las combinaciones de Cinfa y Normon no se autorizaron como versiones genéricas de la original (ex. artículo 10.1 de la Directiva 2001/83/CE), sino como combinaciones ordinarias en base al artículo 10 ter de la Directiva 2001/83/CE. La base legal del artículo 10 ter está prevista para medicamentos que contengan sustancias activas ya empleadas en medicamentos autorizados, pero que en la fecha en que se solicite la autorización no hayan sido combinadas con fines terapéuticos”, explican desde el despacho de abogados Faus & Moliner.

Estas autorizaciones de comercialización fueron concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el marco de un procedimiento de autorización descentralizado en el que Países Bajos actuó como estado miembro de referencia y España como estado miembro concernido.

Proceso de autorización de comercialización

Por tanto, el Tribunal Supremo terminó dando la razón a la empresa innovadora, permitiéndole que pudiera recurrir las autorizaciones de sus competidores. Esto significa que, aunque el Tribunal Supremo establece que el proceso de autorización de medicamentos es un proceso bilateral entre la compañía solicitante y la autoridad nacional competente, los competidores podrán intervenir si consideran que afecta a sus derechos.

“El titular de combinación original inició acciones legales contra esas combinaciones genéricas en diversos países, incluido en los Países Bajos, que actuó como Estado Miembro de referencia. Y, en España, según explican las sentencias, se argumentó que las combinaciones de Cinfa y de Normon eran versiones genéricas que no deberían haberse evaluado hasta después de septiembre de 2022, y que el uso del artículo 10 ter como base legal era un mecanismo para soslayar la protección regulatoria de los datos de la combinación original”, apuntan en Faus & Moliner.

Tal y como indican los abogados de Faus & Moliner, “en casos futuros, y ante tribunales inferiores, será posible solicitar que se revise judicialmente la actuación de la AEMPS en cuestiones tan relevantes como son si la una base jurídica de un procedimiento de registro es la correcta o no; o si los datos en los que se apoya la solicitud de una autorización de comercialización deben considerarse protegidos o no”.

España. Paso atrás en evaluación: un RD con perspectiva de agencia regulatoria

Emilio Alegre

Revista de la Asociación por el Acceso Justo a Medicamentos, 2024; 33 ([Acceso libre en español](#))

<https://accesojustomedicamento.org/paso-atras-en-evaluacion-un-rd-con-perspectiva-de-agencia-regulatoria/>

Al evaluar un nuevo medicamento para su uso clínico, es crucial identificar a los pacientes que realmente se beneficiarán de su empleo [1]. Para ello, no basta con expresiones generales como “pacientes con alto riesgo de recurrencia”, como indica de forma simplificada la autorización de *abemaciclib* en adyuvancia para cáncer de mama [2]. ¿Qué criterio debe seguirse para valorar dicho riesgo?, y más aún, ¿qué nivel de riesgo se considera “alto”? La *Haute Autorité de Santé* (HAS) francesa [3], el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) británico, con su *Patient Access Scheme* (Plan de Acceso de Pacientes) [4] y los Informes de Posicionamiento Terapéutico españoles [5], dieron la misma respuesta el año pasado: las pacientes candidatas son las que presentan “4 o más ganglios afectados o 1-3 y al menos uno de los siguientes criterios: tumor de 5 cm o más, o grado histológico 3”.

Este es precisamente el valor de la evaluación post-regulatoria: no basta con señalar que *abemaciclib* ofrece un beneficio importante frente al tratamiento estándar. Es imprescindible especificar claramente las pacientes que pueden obtener ese

beneficio para orientar la prescripción. Además, este enfoque también es clave para un correcto estudio económico [6], permitiendo estimar un impacto presupuestario realista. Si no delimitamos con precisión a quién queremos tratar, ¿cómo podríamos calcular el coste de su incorporación? Y ¿cómo tomar buenas decisiones de precio y financiación selectiva?

Preocupación ante el nuevo RD ETS

Resulta alarmante que España, siendo una de las mayores potencias científicas en evaluación de medicamentos, esté a punto de dar un paso involucionista con el nuevo el nuevo Real Decreto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RD ETS) [7]. Este proyecto, tal como está redactado, evita una recomendación pública y oficial sobre el escenario de utilidad del nuevo medicamento, impidiendo que el informe clínico especifique con precisión los pacientes que podrían beneficiarse. Esto se refleja tanto en los métodos como en el procedimiento de evaluación.

En lo que respecta a los métodos, el proyecto restringe drásticamente el enfoque al depender absolutamente (art. 10 L) y

sin necesidad -porque no es vinculante [8], de la futura evaluación europea, que no tiene como objetivo especificar el escenario de utilidad. Por otra parte, el Real Decreto excluye expresamente que el informe clínico contenga “juicios sobre el posicionamiento” (art. 8.5) y ni menciona la valoración del “beneficio clínico adicional relevante” -criterio pivotal recomendado por el CAPF (Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica [9]. Sin una clara evaluación clínica que valore la utilidad del fármaco, precisando en qué pacientes se consigue beneficio y describiendo las situaciones de incertidumbre, no habrá forma de contrarrestar la influencia de la promoción comercial, que podrá ejercer presión sobre la prescripción sin ningún contrapeso. Todo esto se hacía ya en los antiguos informes de posicionamiento terapéutico (IPT) y se recoge en el modelo de evaluación del grupo GÉNESIS (SEFH) [10], de forma que estamos ante un retroceso injustificado.

La participación de la AEMPS no es suficiente

El procedimiento consolida la carencia al especificar los pacientes candidatos, ya que el proyecto del Real Decreto delega exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la elaboración de los informes de evaluación (art. 4.3). Aunque es muy positivo contar con el rigor científico de los técnicos de la AEMPS, no es suficiente. Tampoco basta que la AEMPS contrate a técnicos externos seleccionados y dirigidos desde la propia Agencia. La evaluación clínica post-regulatoria requiere un enfoque multidisciplinar que vaya más allá de la perspectiva regulatoria.

Es importante tener en cuenta que la AEMPS, al haber participado en la elaboración de la ficha técnica del medicamento, puede enfrentarse a un conflicto interno o percibido de cara al exterior. Aunque no sea un conflicto real, la Agencia podría sentirse incómoda al detallar un escenario de utilidad más específico que el texto aprobado en la indicación. Por eso, para una auténtica evaluación post-regulatoria, es importante la participación de profesionales seleccionados por su experiencia evaluadora y clínica en los propios servicios sanitarios. Es más, esto enriquece el informe ya que puede aportar mayor aceptabilidad de las decisiones en los propios servicios sanitarios.

En varios foros sanitarios se ha señalado que la revisión multidisciplinar de REValMed fue un proceso lento. Aunque este modelo multidisciplinar habría necesitado ajustes y consolidación, basta revisar los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicados en esa época (2021-2023) para ver que muchos corresponden a fármacos con opiniones positivas del CHMP (EMA) de periodos anteriores. Con REValMed se aceleró significativamente la producción de IPT: los nodos se activaron no solo para responder a los nuevos informes, sino también para sacar del atasco expedientes acumulados del año anterior. La publicación masiva de IPT en septiembre de 2023, atribuida erróneamente por algunos al desmantelamiento del modelo en julio [11], parece difícil de explicar como una respuesta expés de la AEMPS en pleno agosto.

Evaluación clínica independiente, pero con especificaciones

El equipo que realiza la evaluación clínica ha de ser independiente de quienes toman decisiones sobre precio y financiación [9], evitando así que se vea condicionado por criterios económicos que puedan restringir sus recomendaciones.

Sin embargo, esta independencia no debe impedir que emita una especificación clara sobre el escenario de utilidad del medicamento, sus incertidumbres y limitaciones.

¿Quién puede hacer esto mejor que un comité de profesionales capaces de valorar la evidencia científica, entenderla a la luz de su experiencia clínica y expresarla en una recomendación? Más adelante, la Comisión Interministerial de Precios se encargará de la negociación y tendrá que decidir si la propuesta clínica es financiable y si el fármaco se puede usar en todo el escenario de utilidad enunciado, o es preciso hacer alguna restricción adicional, por causa económica [1]. Pero ningún responsable político se arriesgaría a tomar una decisión que podría ser percibida como restrictiva, especialmente si puede ser utilizada mediáticamente por sus opositores, sin contar con un informe científico-técnico independiente que justifique dicha decisión [12].

La importancia de definir el lugar en terapéutica: defensa de la sanidad pública

La evaluación es inútil si no hay un posicionamiento claro. Una evaluación que no valora es como los primeros y los últimos informes de posicionamiento terapéutico que no posicionan. Dejaríamos el campo totalmente libre a la influencia de la promoción comercial para ampliar su nicho de mercado, tal y como ocurría antes de que evaluación post-regulatoria se desarrollase en las comisiones de farmacia locales. Sin un posicionamiento centralizado y riguroso, se pensaría de nuevo en implementar evaluaciones locales y autonómicas, pero estas se encontrarían deslegitimadas, al existir ya una evaluación oficial para todos, y no se podrían aplicar sus conclusiones.

Por eso, como hemos visto con el ejemplo de *abemaciclib*, los países con una sanidad pública avanzada han dedicado esfuerzos a establecer sistemas en los que expertos evaluadores y clínicos, con una perspectiva independiente, pueden interpretar la evidencia disponible y aportar recomendaciones claras, aterrizadas en la clínica [1]. Estos sistemas son esenciales para garantizar la sostenibilidad de la sanidad pública, que debe financiar los avances terapéuticos reales sin incurrir en gastos innecesarios. Es poco probable que podamos limitar significativamente el precio que pagamos por los nuevos medicamentos a corto plazo, pero lo que sí está en nuestras manos es incorporarlos de manera razonable, destinándolos a los pacientes que realmente los necesitan.

España ha logrado construir una sanidad pública que es un referente mundial, pero sufre un deterioro evidente por diversas causas, y la escalada de precios es una de las amenazas más importantes. No podemos permitirnos dar pasos atrás. Debemos avanzar hacia una evaluación rigurosa, independiente y multidisciplinar, que se convierta en uno de los pilares para proteger nuestra sanidad pública frente a intereses comerciales y espurios, facilitando su sostenibilidad económica. Esto requiere un liderazgo político firme, tanto a nivel estatal como en las comunidades autónomas, alejándose de rivalidades políticas y considerando el enorme impacto que este nuevo RD puede tener en el futuro de nuestro sistema sanitario.

Referencias

1. Alegre-del Rey EJ, Fénix-Caballero S, Fraga Fuentes MD, et al. La importancia del posicionamiento terapéutico en la evaluación

- posautorización de nuevos medicamentos. Farm Hosp. 2024 Jul 19;S1130-6343(24)00097-7.
 Disponible: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-pdf-S1130634324000977> [acceso 25/10/2024].
2. Ficha técnica de Verzenios (abemaciclib). EMA.
 Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181307013/FT_1181307013.html.pdf [acceso 25/10/2024].
 3. Haute Autorité de Santé. Abemaciclib. Extension d'indication. HAS; 2023. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20208_VERZENIOS_PIC_REEV_AvisDef_CT20208.pdf [acceso 25/10/2024].
 4. National Institute for Health Care and Excellence. Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Technology appraisal guidance [TA810]. NICE; 2022. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/chapter/1-Recommendations> [acceso 25/10/2024].
 5. REvalMed SNS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales RH positivo y HER2 negativo, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva. Ministerio de Sanidad; 2023 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-144-Verzeniosabemaciclib.pdf> [acceso 25/10/2024].
 6. Guía de Evaluación Económica. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, 2024.
 Disponible: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20240227_CAPF_Guia_EE_definitiva.pdf [acceso 25/10/2024].
 7. Proyecto de RD por el que se regula la evaluación de tecnologías sanitarias.
 Disponible: https://www.sanidad.gob.es/normativa/audiencia/docs/DG_54_24_Solicitud_informacion_publica_RD_EVALUACION_TECNOLOGIAS_SANITARIAS.pdf [acceso 25/10/2024].
 8. “[...] el contenido del informe de evaluación clínica conjunta es de carácter científico y no debe ser vinculante [...]”. Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2021 sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE. Diario Oficial de la Unión Europea L 458/5, 22/12/2021. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2021:458:FULL> [acceso 25/10/2024].
 9. Recomendaciones sobre los criterios y procedimiento para orientar la fijación de precios y la inclusión y exclusión, a la entrada en el mercado o con posterioridad, de un medicamento en la cobertura pública. (Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, 2022.
 Disponible: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20220615_Recoms_Finales_LE2_1_LE2_2_CAPF_v15.pdf [acceso 25/10/2024].
 10. GENESIS-SEFH. Modelo de informe: Madre 4.0, Guía EE e IP y actualización de conclusiones. 2020.
 Disponible: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/bases-metodologicas/modelo-de-informe> [acceso 25/10/2024].
 11. Informes de posicionamiento terapéutico: 2023 ya es el año con más IPT publicados. Carlos Arganda, Diariefarma, 13/11/2023.
 Disponible: <https://diariefarma.com/2023/11/13/informes-de-posicionamiento-terapeutico-2023-ya-es-el-ano-con-mas-ipt-publicados> [acceso 29/10/2024].
 12. Alegre E. Urge un “Hispa-NICE” independiente. CIM farmacia HU Puerto Real, 2012.
 Disponible: <https://cimfarmaciapuertoreal.wordpress.com/2012/04/02/urge-un-hispa-nice-independiente-2/> [acceso 25/10/2024].

Impacto en la salud de la población de los nuevos medicamentos que ha recomendado el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención de Inglaterra durante el período 2000-20: un análisis retrospectivo

(Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis)

Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I
The Lancet 2025; 405: 50–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02352-3

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(24\)02352-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(24)02352-3.pdf) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: evaluaciones tecnológicas de nuevos medicamentos, valoraciones del NICE, relación calidad-precio que ofrecen los nuevos medicamentos, expresada como la relación costo-efectividad incremental (ICER) y beneficios para la salud, expresados como años de vida ajustados por calidad (QALY), reasignación de recursos

Resumen

Antecedentes: A la hora de pagar por los nuevos medicamentos, los sistemas de salud se enfrentan a difíciles disyuntivas. En Inglaterra, las recomendaciones de financiación del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (*National Institute for Health and Care Excellence* o NICE) para nuevos medicamentos pueden aportar beneficios para la salud, pero inevitablemente resultan en pérdidas, ya que los fondos no se pueden utilizar para tratamientos y servicios alternativos. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto en la salud de la población de las recomendaciones del NICE para los medicamentos nuevos durante el período 2000-20.

Métodos: Para este análisis retrospectivo, identificamos las evaluaciones tecnológicas de los nuevos medicamentos que se

hicieron en Inglaterra y se publicaron en la base de datos de valoraciones del NICE, que es de libre acceso, entre los años 2000 y 2020. Excluimos los productos con evaluaciones que se habían interrumpido, de productos no recomendados o retirados posteriormente del mercado y excluimos las valoraciones de programas centrados en dispositivos médicos, pruebas diagnósticas o procedimientos intervencionistas. Incluimos medicamentos que se sometieron a la valoración del NICE durante los 5 años posteriores a la aprobación regulatoria inicial.

Recopilamos datos sobre el nombre del medicamento, la indicación evaluada y las características específicas, tanto del medicamento como de su valoración. Observamos la relación calidad-precio que ofrecen los nuevos medicamentos, expresada como la relación costo-efectividad incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* o ICER), y los datos sobre los beneficios para la salud, expresados como años de vida ajustados por calidad (QALY). Estimamos el número de pacientes que recibieron los medicamentos nuevos recomendados por NICE, utilizando datos de propiedad privada sobre los volúmenes totales de medicamentos nuevos vendidos en Inglaterra entre el 1

de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2020. Calculamos el efecto neto de cada evaluación sobre la salud, utilizando la diferencia entre las ganancias de QALY incrementales por el uso del nuevo medicamento en el Servicio Nacional de Salud (NHS por sus siglas en inglés) y los QALY estimados que hipotéticamente podrían obtenerse reasignando los mismos fondos a otros servicios o tratamientos del NHS. Obtuvimos los QALY perdidos dividiendo el costo incremental del nuevo medicamento por el costo de oportunidad para la salud del gasto del NHS.

Hallazgos: NICE evaluó 332 productos farmacéuticos únicos entre 2000 y 2020; 276 (83%) recibieron recomendaciones positivas. De estos 276, 207 (75%) fueron evaluados por NICE dentro de los 5 años posteriores a su aprobación regulatoria. Incluimos 183 (88%) de 207 medicamentos en este análisis, después de excluir los medicamentos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad. La mediana de la ganancia de QALY en las 339 evaluaciones fue de 0,49 (Rango intercuartílico o RIC 0,15–1,13), equivalente a medio año adicional en plena salud. La mediana de ICER para recomendar nuevos fármacos aumentó de £21.545 (RIC 14.175–26.173) por QALY ganado en 14 evaluaciones publicadas entre 2000 y 2004 a £28.555 (19.556–33.712) para 165 evaluaciones publicadas entre 2015 y 2020 ($p=0,014$).

La mediana de ICER para aprobar el reembolso de medicamentos varió según el área terapéutica, desde £6.478 (3.526–12.912) para doce evaluaciones de fármacos antiinfecciosos hasta £30.000 (22.395–45.870) para 144 evaluaciones de fármacos oncológicos ($p<0,0001$). Los nuevos medicamentos generaron aproximadamente 3,75 millones de QALY adicionales en 19,82 millones de pacientes que recibieron los nuevos medicamentos recomendados por NICE. El uso de nuevos medicamentos resultó en un costo adicional estimado para el NHS de £75.100 millones. Si los recursos asignados a los nuevos medicamentos se hubieran gastado en otros servicios existentes en el NHS, se estima que se podrían haber generado 5,00 millones de QALY adicionales durante el período 2000-20. En general, el impacto acumulado en la salud de la población de los medicamentos recomendados por el NICE fue negativo, con una pérdida neta de aproximadamente 1,25 millones de QALY.

Interpretación: Durante el período 2000-20, la cobertura de nuevos medicamentos por el NHS desplazó más salud de la población de la que generó. Nuestros resultados resaltan las concesiones y equilibrios inherentes a un sistema que permite que algunas personas se beneficien directamente de los nuevos medicamentos mientras otras pierden beneficios debido a la reasignación de recursos hacia nuevos medicamentos.

Canadá y EE UU

La FDA tuvo que recuperar una gran cantidad de eventos adversos sobre Imdelltra que Amgen no había reportado.

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ética y Derecho 2024; 27 (4)

Tags: minimizar los eventos adversos, tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas, aprobación acelerada, tergiversación de la información regulatoria, inspecciones de la FDA

Según afirma FiercePharma en el artículo [1] que resumimos a continuación, en mayo 2024, la FDA aprobó Imdelltra (Amgen), un activador de células T que se dirige a las DLL3, y se considera un gran avance en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (en inglés *small cell lung cancer SCLC*). Pero, para otorgar la aprobación acelerada, la FDA tuvo que analizar una "gran cantidad" de eventos adversos que no se habían reportado y varias desviaciones del protocolo de un ensayo pivotal de fase 2.

Al inspeccionar un centro de investigación en Corea del Sur, la FDA detectó 61 eventos adversos que no se habían incluido en la solicitud de Amgen, así como la inscripción de pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Esto llevó a la FDA a hacer una revisión exhaustiva, enfocada en esos aspectos, y la pidió a Amgen que comprobará los informes de eventos adversos en todos los centros de Corea del Sur. Amgen revisó los datos para todos los centros en los que se realizó el ensayo.

La evaluación de seguridad original del ensayo DeLLphi-301 incluyó a 220 pacientes que recibieron al menos una dosis de Imdelltra, también conocido como tarlatamab, que participaban en los tres brazos del estudio. La FDA utilizó las bases de datos de seguridad a los 90 días de los sets DeLLphi-301 y el ensayo de fase 1 DeLLphi-300 en 187 pacientes.

La mayoría de los efectos adversos que se logró recuperar ($n=393$) y que no habían sido reportados en la solicitud original fueron el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad, la mayoría fueron leves de grado 1 o 2, y algunos se podían atribuir al cáncer subyacente. Entre estos 393 eventos adversos [2], hubo 28 episodios de grado 3 y tres casos graves. Por lo menos dos muertes se atribuyeron a la progresión del tumor. Estos eventos adversos que no se habían reportado, incluyendo muchos que se presentaron en Corea del Sur, se describen en detalle en los documentos de revisión de Imdelltra y figuran en su etiquetado/ficha técnica [3].

La FDA dijo que los eventos adversos no reportados "no afectaron su interpretación de los resultados del ensayo de manera significativa".

Fuente Original

1. Angus Liu. To approve Amgen's lung cancer med Imdelltra, FDA saw past 'large number' of missing adverse events. FiercePharma, 4 de Agosto de 2024 <https://www.fiercepharma.com/pharma/approve-amgen-lung-cancer-med-imdelltra-fda-large-number-missing-adverse-events>

Referencias

2. CDER. Application number: 761344Orig1s000 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000OtherR.pdf
3. FDA. Drug Approval Package Imdelltra. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000TOC.cfm

No se incluyen advertencias sobre la disfunción sexual "persistente" en el etiquetado/ficha técnica de antidepresivos de uso frecuente: Public Citizen demanda a la FDA por no actuar (*Missing Warnings About 'Persistent' Sexual Dysfunction in Labeling of Common Antidepressants: Public Citizen Sues FDA for Failure To Act*)
Worst Pills, Best Pills, Octubre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1623>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

Tags: antidepresivos, información sobre la prescripción, litigación, Public Citizen, advertir sobre eventos adversos

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), aprobados por la FDA en la década de 1990, son utilizados por millones de estadounidenses, principalmente para tratar la depresión mayor u otros trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo. Entre los ejemplos más habituales de estos fármacos se encuentran la fluoxetina (Prozac) y la venlafaxina (Effexor XR).

Aunque en EE UU el etiquetado/ficha técnica de los ISRS y los IRSN advierte que pueden surgir problemas (disfunciones) sexuales durante el tratamiento con estos fármacos, tales advertencias son inaceptablemente insuficientes, según una petición que presentó un grupo internacional de médicos e investigadores a la FDA en abril de 2018 [1].

Los peticionarios solicitaron que se añadieran advertencias de caja negra —las advertencias más destacadas que puede exigir la FDA— en las etiquetas de estos fármacos, para indicar que la disfunción sexual grave puede surgir durante el tratamiento y permanecer más tiempo, o surgir o empeorar cuando estos fármacos se suspenden.

Los peticionarios también solicitaron a la FDA que exigiera la publicación de una carta dirigida a los profesionales de la salud para informar a los médicos que prescriben ISRS e IRSN sobre los riesgos de disfunción sexual persistente. También pidieron a la FDA que elaborara una guía de medicación y un plan de comunicación para concienciar a los pacientes sobre estos riesgos.

Aunque la petición se presentó hace seis años, todavía en agosto de 2024 la FDA no había respondido. Por ello, en mayo de 2024 Public Citizen demandó a la agencia debido a este retraso perjudicial.

Como se muestra en el siguiente cuadro, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a casi todos los ISRS como de Uso Limitado, porque tienen una advertencia de caja negra sobre un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes [2]. Los ISRS están asociados con otros efectos adversos graves, como convulsiones, sangrados anormales y una enfermedad rara pero potencialmente mortal llamada síndrome de la serotonina.

Asimismo, hemos designado a los IRSN como de Uso Limitado o No Usar, dependiendo de si se asocian con más efectos adversos que otros medicamentos alternativos.

Nombre genérico	Nombre de marca
IRSN	
desvenlafaxina*	Pristiq
duloxetina**	Cymbalta, Drizalma Sprinkle
levomilnacipran*	Fetzima
milnaciprán**	Savella
venlafaxina*	Effexor XR
IRSSs	
citalopram*	Celexa
escitalopram*	Lexapro
fluoxetina*	Prozac, Symbyax†, **
fluvoxamina*	Luvox
paroxetina*	Brisdelle, ** Paxil
sertralina*	Zoloft
vilazodona*	Viibryd
vortioxetina*	Trintellix

†Medicamento combinado de marca que contiene otro ingrediente activo.

*Designado como de Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

**Designado como No Usar por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

Nota: A menos que se indique lo contrario, las designaciones del Grupo de Investigación en Salud son las mismas para los medicamentos de marca y sus versiones genéricas.

La petición de 2018 a la FDA

El etiquetado actual de los ISRS y los IRSN en EE UU reconoce que estos fármacos pueden causar síntomas de disfunción sexual en varones (incluyendo disminución del deseo sexual [libido] y problemas de eyaculación o erección) y mujeres (incluyendo disminución del deseo sexual o problemas para alcanzar el orgasmo [lo que se conoce como anorgasmia]) [4]. Una suposición muy extendida entre los médicos es que estos síntomas se suelen aliviar una vez que se deja de tomar el fármaco porque, salvo una vaga mención relativa a la fluoxetina, el etiquetado/ficha técnica de estos fármacos no indica que tales síntomas puedan persistir.

Para respaldar las preocupaciones sobre la persistencia del deterioro de la función sexual relacionado con todos los ISRS e IRSN, los peticionarios expusieron evidencia que demostraba que los síntomas de disfunción sexual pueden persistir durante años o incluso indefinidamente después de suspender estos fármacos. También señalaron que, en algunos casos, estos efectos solo aparecen o empeoran cuando se suspenden los

fármacos y que estos problemas se pueden producir tan solo tras una breve exposición a estos fármacos.

Por ejemplo, la disfunción sexual persistió tras la interrupción del tratamiento entre el 21% de los 1.475 consumidores de ISRS que enviaron voluntariamente notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, hasta principios de enero de 2018 al gobierno del Reino Unido. Asimismo, de los 300 informes de casos de disfunción sexual persistente inducida por fármacos procedentes de varios países que recibieron algunos de los peticionarios, 41 correspondían a usuarios de ISRS o IRSN cuyos síntomas solo aparecieron o empeoraron de manera considerable cuando se suspendieron estos fármacos [5]. Además, una revisión sistemática de estudios con animales mostró efectos considerables y duraderos en el comportamiento sexual tras la exposición a un ISRS en una etapa temprana de la vida [6].

Los peticionarios destacaron dos tipos de disfunción sexual persistente que no se reflejan en el etiquetado de los ISRS y los IRSN. La primera, denominada disfunción sexual post-ISRS, se caracteriza por anestesia genital (adormecimiento) y orgasmo sin placer. La segunda condición, denominada trastorno de excitación genital persistente, se caracteriza por una sensación incesante e incontrolable de excitación en los genitales sin ninguna sensación de deseo sexual. Según los peticionarios, ambos trastornos hacen que sea "difícil o imposible mantener relaciones íntimas normales".

Demanda de Public Citizen

Los organismos reguladores internacionales de medicamentos respondieron a peticiones similares. En 2019 y 2021, respectivamente, la EMA y el ministerio de salud, Health Canada, revisaron el etiquetado/ficha técnica de los ISRS e IRSN para advertir que se habían notificado casos de disfunción sexual de larga duración con síntomas que persistían tras interrumpir el tratamiento con estos fármacos [7, 8].

En cambio, la FDA no ha respondido a la petición de 2018. Por ello, en mayo de 2024, Public Citizen demandó a la agencia por su falta de acción [9]. En esta demanda, Public Citizen representó al Dr. Antonei B. Csoka, uno de los científicos que presentó la petición.

La demanda alega que la FDA se ha comportado ilegalmente al no actuar en relación con la petición y pide al Tribunal que obligue a la FDA a emitir una decisión sobre la petición. "La FDA tiene que actuar a tiempo para informar al público sobre los riesgos asociados al uso de estos medicamentos", dijo Michael Kirkpatrick, abogado del Grupo de Litigios de Public Citizen y

abogado principal en el caso.

Qué hacer

Si padece una enfermedad mental, pruebe la terapia conductual. Los ISRS y los IRSN se deben reservar para los casos graves.

Si está tomando actualmente un ISRS, IRSN u otro antidepresivo, no disminuya la dosis ni deje de tomarlo sin consultar a su médico.

Si experimenta síntomas de disfunción sexual y está utilizando o ha utilizado ISRS o IRSN en el pasado, no tema hablar de ello con su médico.

Llame a su médico o busque ayuda médica de urgencia, según proceda, si está tomando un ISRS o IRSN y presenta signos y síntomas del síndrome de la serotonina, como confusión, fiebre alta, presión arterial elevada, taquicardia o rigidez muscular.

Referencias

1. Healy D, Bahrck AS, Ben-Sheetrit J, et al. Citizen petition: Sexual side effects of SSRIs and SNRIs. *Int J Risk Saf Med*. 2018;29(3-4):135-147.
2. Drug profile for SSRIs. Last reviewed April 30, 2024. <https://www.worstpills.org/monographs/view/53>. Accessed August 5, 2024.
3. Food and Drug Administration. Depression medicines. September 2019. <https://www.fda.gov/media/132665/download>. Accessed August 5, 2024.
4. Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018936%20s112tbl.pdf. Accessed August 5, 2024.
5. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med*. 2018;29(3-4):125-134.
6. Simonsen AL, Danborg PB, Gøtzsche PC. Persistent sexual dysfunction after early exposure to SSRIs: Systematic review of animal studies. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):1-12.
7. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. June 11, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac_en.pdf. Accessed August 5, 2024.
8. Health Canada. Summary safety review - selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) - assessing the potential risk of sexual dysfunction despite treatment discontinuation. August 5, 2021. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00254>. Accessed August 5, 2024.
9. Public Citizen. Press release: FDA sued over inaction on citizen petition. May 20, 2024. <https://www.citizen.org/news/fda-sued-over-inaction-on-citizen-petition/>. Accessed August 5, 2024.

Retirada del mercado de ibrutinib y problemas con la aprobación terapéutica

(Recall of ibrutinib and issues with therapeutic approval)

Lipfert C, Kim MS, Haslam A, Prasad VK

BMJ Oncol. Agosto de 2024;3(1):e000418.

<https://bibliotheek.ehb.be:2655/content/bmjonc/3/1/e000418.full.pdf> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Tag: IMBRUVICA, ibrutinib, FDA, aprobación acelerada basada en hallazgos no controlados, diseño de ensayo inadecuado, preguntas clínicamente relevantes sin respuesta

En abril de 2023, AbbVie retiró voluntariamente *ibrutinib* (Imbruvica) para el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM) y el linfoma de la zona marginal (LZM) en los EE UU [1]. Esta retirada marca el final, por ahora, de 10 años de

comercialización y ventas del producto para esta indicación. Aquí, describimos el historial de aprobación y las implicaciones regulatorias de la retirada de *ibrutinib* del mercado estadounidense.

Se presentaron resultados alentadores sobre el uso de *ibrutinib*, un inhibidor de primera clase de la tirosina quinasa de Bruton (BTK por sus siglas en inglés, *Bruton's tyrosine kinase*), para tratar el LCM en la conferencia anual de la Sociedad Americana de Hematología en 2012. Wang *et al* informaron que el 68% de los pacientes con LCM (75/111) que recibieron ibrutinib tuvieron una respuesta objetiva positiva, con pocos eventos adversos graves [2].

La FDA consideró que estos resultados fueron lo suficientemente alentadores y otorgó la aprobación acelerada al ibrutinib el 13 de noviembre de 2013, con la condición de que AbbVie realizara un "ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PCI-32765MCL3002) de ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes con LCM recién diagnosticado"[3].

El ensayo, posteriormente llamado SHINE, utilizó como el criterio de valoración principal la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) como criterio de valoración secundario. Se asignó aleatoriamente a 261 pacientes con LCM para que recibieran ibrutinib y a 262 para que recibieran placebo [4]. Los resultados se publicaron nueve años después en el *New England Journal of Medicine* en junio de 2022.

Después de la aprobación de la FDA, el *ibrutinib* se convirtió en el estándar de atención de la LCM en EE UU. Este régimen de tratamiento, aunque sensato, no estaba basado en datos clínicos formales que respaldaran su eficacia frente a otras alternativas. Sin embargo, SHINE evaluaría el *ibrutinib* en el entorno de primera línea, no como terapia de rescate [4]. El grupo de tratamiento de SHINE experimentó una mejora en la mediana de la SLP en relación con el grupo de control (80,6 frente a 52,9 meses; HR: 0,75; IC del 95 %, 0,59 a 0,96). Sin embargo, no hubo diferencias en la SG: 104 pacientes (39,8 %) del grupo de tratamiento murieron durante el tratamiento frente a 107 pacientes (40,8 %) del grupo de control (HR: 1,07; IC del 95 %, 0,81 a 1,40) [4].

El grupo de *ibrutinib* también experimentó peores problemas de seguridad [4]. Por último, solo el 38,7 % de los pacientes elegibles del grupo de control (41/106) recibieron tratamiento de segunda línea con un inhibidor de BTK [4].

Los investigadores afirman para ese momento, esto era comparable, pero seguía siendo una atención deficiente en EE UU, donde AbbVie estaba tratando de obtener la aprobación. En un comunicado de prensa, AbbVie anunció que el *ibrutinib* no había logrado prolongar la SLP ni la SG en pacientes con LCM (SELENE aún no se ha publicado) [1]. Después de estos dos ensayos negativos, en abril de 2023 AbbVie retiró el *ibrutinib* para las indicaciones de LCM y LZM en los EE UU [4].

El historial regulatorio del *ibrutinib* plantea cuatro ideas: En primer lugar, la SG, no la SLP, sería el criterio de valoración principal más informativo. La SG tiene relevancia intrínseca para

los pacientes y el tiempo que se requiere para obtenerla es comparable a la de los criterios de valoración indirectos. En promedio, los ensayos de SG son solo un 12 % más lentos que los ensayos de SLP, con una diferencia de tiempo promedio de solo 11 meses [5].

En segundo lugar, SHINE no logró responder una pregunta clínicamente relevante. En noviembre de 2013, la mayoría de los oncólogos consideraron que el tratamiento utilizado en el grupo de control de SHINE (*bendamustina* y *rituximab* sin *ibrutinib* de rescate ni ningún inhibidor de BTK) era una atención deficiente. No está claro cómo los resultados de SHINE podrían haber informado la práctica clínica, ya que probó un tratamiento poco común (*ibrutinib* de primera línea) contra una terapia deficiente (tratamiento sin un inhibidor de BTK en la progresión). Los pacientes del grupo control deben pasar a la terapia con inhibidores de BTK durante la progresión, cuando se trate de un estándar aprobado para esa localidad.

En tercer lugar, aunque *ibrutinib* se haya retirado del mercado estadounidense, los inhibidores de BTK de segunda generación con el mismo mecanismo de acción, es decir, *zanubrutinib* y *acalabrutinib*, permanecerán en el mercado hasta que se obtengan los resultados de los ensayos de fase III. Estos ensayos no han terminado de reclutar [6,7]. Como tal, estos medicamentos permanecerán en el mercado durante muchos años, a pesar de que el primer fármaco de su clase no haya demostrado eficacia.

En cuarto lugar, al retirar *ibrutinib* del mercado todos los pacientes estadounidenses con LCM han perdido el acceso a él, incluyendo los pacientes que lo utilizaban como tratamiento de rescate que podrían beneficiarse de su administración. Lamentablemente, es poco probable que AbbVie investigue la eficacia de *ibrutinib* en otros entornos. Sin embargo, dado que el fármaco tiene otras aprobaciones, la Red Nacional Integral del Cáncer puede seguir respaldándolo para el tratamiento de línea más avanzada, como un uso no aprobado.

La aprobación de *ibrutinib* ejemplifica muchos de los problemas con los ensayos actuales y la forma en que se otorgan las autorizaciones: aprobación acelerada basada en hallazgos no controlados, diseño de ensayo inadecuado, preguntas clínicamente relevantes sin respuesta, atención deficiente y uso deficiente de la autoridad regulatoria.

Diez años después de su aprobación, el papel terapéutico de *ibrutinib* sigue sin estar claro. Estos problemas deben ser abordados por todos los actores del ecosistema de desarrollo de fármacos, incluyendo los patrocinadores, los investigadores y la FDA.

Los cambios en la evaluación de *ibrutinib* (como la realización de un ensayo aleatorio en el entorno de rescate seguido de un ensayo como tratamiento de primera línea) habrían arrojado un veredicto firme sobre este medicamento, que es el primero de su clase.

Referencias

1. Abbvie. Update on IMBRUVICA® (ibrutinib) U.S. Accelerated approvals for mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma indications. Abbvie; 2023. Available: <https://news.abbvie.com/>

- news/press-releases/update-on-imbruvica-ibrutinib-us-acceleratedapprovals-for-mantle-cell-lymphoma-and-marginal-zone-lymphomaindications.html
- Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
 - U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Ibrutinib NDA 205552 approval letter, December 23, 1999. Retrieved May 12, 2023. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2013/205552Orig1s000ltr.pdf
 - Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2482–94.
 - Chen EY, Joshi SK, Tran A, et al. Estimation of study time reduction using surrogate end points rather than overall survival in oncology clinical trials. *JAMA Intern Med* 2019;179:642–7.
 - A study of BR alone versus in combination with acalabrutinib in subjects with previously untreated MCL. *Clinicaltrials.gov*; 2024. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840> [Accessed 1 May 2024].
 - Study comparing zanubrutinib + rituximab versus bendamustine + rituximab in participants with untreated mantle cell lymphoma. *Clinicaltrials.gov*; 2024. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04002297> [Accessed 1 May 2024].

La FDA demora en prohibir la fenilefrina oral de venta libre, pese a su falta de eficacia comprobada (FDA Slow to Ban Ineffective Over-the-Counter Oral Phenylephrine)

Public Citizen, 8 de noviembre de 2024

<https://www.citizen.org/news/fda-slow-to-ban-ineffective-over-the-counter-oral-phenylephrine/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tags: medicamentos inútiles, tratamiento del resfriado, desempeño de la FDA

Una norma propuesta por la FDA finalmente inicia el proceso de eliminación de las formulaciones orales de venta libre de *fenilefrina* que son ineficaces, aunque seguras, del mercado estadounidense. La *fenilefrina* oral se incluye con frecuencia en medicamentos que se venden para tratar la tos y el resfriado, ya sea sola o en combinación con otros ingredientes, para el alivio temporal de la congestión nasal.

En septiembre de 2023, un Comité Asesor de Medicamentos de Venta Libre de la FDA, que era independiente de la agencia, votó por unanimidad (16-0) que la dosis actual de *fenilefrina* administrada por vía oral no es eficaz para el alivio de la congestión nasal. La decisión del comité se basó en la evidencia científica consistente y convincente que presentaron los científicos de la FDA y demostraba que la *fenilefrina* oral no funciona.

Azza AbuDagga, Ph.D., investigadora de servicios de salud en el Grupo de investigación de salud de *Public Citizen*, quien instó al comité asesor de 2023 a votar en contra de la eficacia de la *fenilefrina* oral, dijo que la FDA está actuando con demasiada lentitud.

“El hecho de que la FDA haya tardado más de un año en proponer la eliminación de la *fenilefrina* oral demuestra lo inaceptablemente lenta que es la agencia”, dijo AbuDagga. “En septiembre de 2023, la agencia tenía toda la información que necesitaba para concluir que no hay datos que demuestren que la *fenilefrina* oral sea eficaz como descongestionante nasal en ninguna dosis. La agencia no respondió a las necesidades del público porque se demoró en emitir la norma final y durante el período de 180 días que se abrió para recibir comentarios públicos y hasta emitir la norma final permitió que el etiquetado de los productos orales con *fenilefrina* indicara que son “efectivos”.

La FDA ignoró fragmentos residuales de ADN en la vacuna Gardasil contra el VPH (FDA ignored residual DNA fragments in the Gardasil HPV vaccine)

Maryanne Demasi, 16 de octubre de 2024

<https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-ignored-residual-dna-fragments>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tags: vacuna contra papiloma humano, Gardasil, seguridad de las vacunas, prevención del cáncer de cuello uterino

La vacuna contra el VPH contiene fragmentos de ADN viral, pero la FDA afirma que no supone un riesgo para los receptores

En los dos últimos años, los expertos en genómica del cáncer han manifestado su preocupación por la presencia de fragmentos residuales de ADN en las vacunas de ARNm contra la covid-19, afirmando que podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer [1].

Esto refleja las preocupaciones planteadas hace varios años sobre la seguridad de la vacuna Gardasil contra el virus del papiloma humano (VPH), fabricada por Merck & Co.

En 2011, Sin Hang Lee, patólogo, y con 30 años de experiencia en análisis de ADN, hizo el alarmante descubrimiento de fragmentos de ADN sintético en varios viales.

“Me sorprendió encontrar fragmentos de ADN en la vacuna contra el VPH, porque se supone que el ADN no tiene por qué estar ahí”, relata Lee.

“El ADN se utiliza para fabricar la vacuna, pero luego se supone que se fragmenta y se elimina en el proceso de fabricación”, explica.

Lee, experto reconocido internacionalmente en detección molecular de genes, documentó cuidadosamente sus

descubrimientos en un informe que se envió a la FDA para que esta lo revisara.

La FDA investigó.

El 23 de septiembre de 2011, el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER o Centre for Biological Evaluation and Research) de la FDA respondió diciendo que había evaluado las inquietudes planteadas en el informe de Lee, y determinó que la vacuna Gardasil era "segura y eficaz".

La FDA sí reconoció que Lee había encontrado ADN residual en la vacuna, pero dijo que era "de esperar" e "inevitable" en productos fabricados con tecnología recombinante.

La agencia también dijo que mantenía su confianza en que el ADN residual "no suponía ningún riesgo para los receptores de la vacuna".

"La presencia de ADN residual no es un factor que afecte el nivel de seguridad, tal y como se define en la normativa estadounidense, y no es obligatorio que se incluya en el etiquetado/ficha técnica de Gardasil", escribió la FDA.

Al mes siguiente (21 de octubre de 2011), la FDA actualizó discretamente su sitio web para reflejar la presencia de fragmentos de ADN en la vacuna, asegurando al público que no había "ningún riesgo para la seguridad" [2].

**Información de la FDA sobre Gardasil:
La presencia de fragmentos de ADN es de
esperar; no hay riesgo en cuanto a la seguridad**

21 de octubre de 2011

Vaccines

Emergency Use Authorization for

Content current as of: 03/22/2018

La FDA ha recibido recientemente consultas relativas a la presencia de fragmentos de ADN del virus del papiloma humano (VPH) en Gardasil, y está consciente de que existe información relacionada con este tema en internet.

"Fue realmente decepcionante", dijo Lee.

"La FDA afirmó que la presencia de fragmentos de ADN no era un problema —sin haber presentado ningún estudio que demostrara que se había investigado o que era seguro—", añadió.

También se notificó el problema a la Agencia Europea de Medicamentos y su respuesta fue la misma: "la presencia de fragmentos de ADN recombinante no representa un caso de contaminación y no se considera un riesgo para los receptores de la vacuna" [3].

Al año siguiente, Sin Hang Lee publicó sus descubrimientos en el Journal of Inorganic Biochemistry [4].

Journal of Inorganic Biochemistry 117 (2012) 85–92

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Inorganic Biochemistry

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinorgbio




Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil® (Detección de ADN del gen L1 del virus del papiloma humano [VPH], posiblemente unido a partículas de adyuvante de aluminio, en la vacuna Gardasil contra el VPH)
Sin Hang Lee *

*Mills Hospital and Millard Molecular Laboratory, 2044 Bridgeport Avenue, Millard, CT 06460, USA

Un descubrimiento accidental

El VPH es un virus que se transmite principalmente por contacto sexual y es la principal causa del cáncer de cuello uterino. Las autoridades han pronosticado que el uso generalizado de la vacuna contra el VPH "eliminará" el cáncer de cuello uterino para 2030 [5].

En 2006, cuando se aprobó por primera vez Gardasil, Merck aseguró a la FDA que la vacuna no contenía ADN del VPH [6]. Pero esto quedó en entredicho cuando Lee encontró ADN del VPH en una persona que jamás se había expuesto al virus del VPH.

Todo empezó cuando una niña de 13 años de Toronto desarrolló artritis reumatoide juvenil aguda, a los pocos días de recibir su tercera dosis de Gardasil. Una serie de pruebas revelaron que la joven había dado positivo por ADN del VPH en sangre mediante la prueba de PCR.

Era un misterio para sus médicos porque la niña era ingenua desde el punto de vista sexual y nunca había estado expuesta al virus.

Sus padres se preguntaron si el ADN viral en su sangre se pudo haber originado por la misma vacuna Gardasil. Se pusieron en contacto con un grupo de defensa que se organizó para que se analizaran viales de esta vacuna.

Lee recibió 13 viales de nueve países diferentes y descubrió que todos y cada uno de ellos contenían fragmentos de ADN del VPH [7].

En 2012, Lee testificó en una investigación forense sobre la muerte de Jasmine Renata, neozelandesa de 18 años, quien falleció inesperadamente mientras dormía, seis meses después de recibir su tercera inyección de Gardasil [8].

Se enviaron muestras de tejido post mortem a Lee para que las analizara. La sangre y el bazo dieron positivo en ADN de VPH, lo que, según Lee, no era el resultado de una infección natural por VPH.

"No se trata de ADN de VPH 'natural' y su detección seis meses después de la inyección no es normal", declaró en la investigación, aunque no pudo afirmar con certeza si la vacuna causó su muerte.

Medición del ADN residual en Gardasil

Desde la década de 1980, diversos estudios han planteado posibles problemas de seguridad en relación con el ADN residual en las vacunas, y han considerado los fragmentos como "impurezas" que se debían eliminar [9].

Pero el límite permitido de ADN residual en las vacunas ha aumentado de forma considerable.

En 1985, la FDA estableció un límite máximo de 10 picogramos por dosis. En 1987, la OMS aumentó su límite recomendado a 100 picogramos, y luego volvió a aumentarlo a 10 nanogramos (es decir, 100 veces mayor) —límite que ahora ha adoptado la FDA— [10].

Sin embargo, Lee afirma que es difícil cuantificar los niveles en Gardasil, porque el ADN del VPH está estrechamente unido al adyuvante de aluminio y forma un precipitado insoluble.

"Mi especialidad es poder detectar el ADN del gen L1 del VPH en el precipitado insoluble, así como el ADN soluble en la solución, utilizando una técnica llamada PCR anidada con secuenciación de Sanger para su confirmación", explicó Lee.

El experto en genómica, Kevin McKernan, quien fue el primero en descubrir ADN residual en la vacuna covid de Pfizer, da fe de la experiencia de Lee. Coincidió en que el límite permitido por la FDA de 10 nanogramos es inútil en este caso.

"Ese es el truco de la FDA con las directrices", dijo McKernan. "Cuando vayas a medir el ADN residual, pasarás por alto la mayor parte, porque está todo unido al adyuvante de aluminio".

"El límite de 10 nanogramos que han inventado es una cortina de humo. Dicen que si está por debajo de eso, no les importa, pero en este caso nos encontramos con algo que oculta el ADN en el aluminio, y no hacen más que hacerse los locos", dijo McKernan.

Posibles riesgos del ADN del VPH en Gardasil

Basándonos en los análisis post mortem que Lee ha realizado, sabemos que los fragmentos de ADN del VPH presentes en la vacuna Gardasil llegan a la sangre, al cerebro y al bazo, después de que se inyecta en el músculo deltoides del brazo. Pero, ¿cuáles son las consecuencias?

- Teoría del sistema inmunitario innato

Lee sugiere que los fragmentos de ADN del VPH de la vacuna son captados por células inmunitarias como los macrófagos, y posteriormente viajan a través del sistema linfático, donde se depositan en diversos tejidos de todo el cuerpo.

Se cree que en este caso, el ADN del VPH, que está fuertemente unido al adyuvante de aluminio, y que no se descompone fácilmente, puede causar reacciones inmunológicas inflamatorias crónicas que dan lugar a enfermedades autoinmunes en algunas personas.

Por cierto, Merck está haciendo frente a múltiples demandas de personas que afirman haber desarrollado enfermedades autoinmunes a causa de Gardasil, como el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS o postural orthostatic tachycardia syndrome), problemas neurológicos o insuficiencia ovárica primaria [11].

- Teoría de la integración del genoma

Otro riesgo teórico es que los fragmentos residuales de ADN del VPH, presentes en la vacuna, entren en las células y se integren al ADN del huésped.

Esta ha sido la preocupación con los fragmentos residuales de ADN encontrados en las vacunas covid-19 de ARNm, en las que las nanopartículas lipídicas transportan el ARNm —junto con los fragmentos residuales de ADN— a la célula huésped y potencialmente se integran en el genoma humano.

Phillip Buckhaults, experto en genómica del cáncer de la Universidad de Carolina del Sur, declaró ante un Comité del Senado su preocupación por la posibilidad de que fragmentos de ADN extraño en las vacunas de covid-19 de ARNm se puedan insertar en el genoma de una persona y convertirse en un "elemento permanente de la célula" [12].

Por el momento, no hay pruebas de que esto ocurra con Gardasil y nunca se han realizado estudios para comprobar si los fragmentos de ADN del VPH en esta vacuna se pueden integrar en el genoma y alterar genes vitales.

Además, requeriría la presencia de un "agente de transfección" en la vacuna, es decir, algo que permita la entrada de material genético exógeno (ADN o ARN) en las células humanas. Algunos estudios sugieren que los mismos adyuvantes pueden actuar como agentes de transfección [13].

En todo caso, el descubrimiento de fragmentos de ADN del VPH en Gardasil, y su detección en tejidos post mortem, tiempo después de la vacunación, plantea interrogantes importantes sobre las pruebas de seguridad de los fragmentos de ADN residuales en todas las vacunas desarrolladas con tecnología recombinante.

Referencias

- Demasi, M. Researchers "alarmed" to find DNA contamination in Pfizer covid-19 vaccine. Maryanne Demasi, reports. September 18, 2023. https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination?utm_source=publication-search&utm_medium=email
- <https://public4.pagefreezer.com/browse/FDA/01-02-2023T10:30/https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/fda-information-gardasil-presence-dna-fragments-expected-no-safety-risk>
- Freda Birrell. Sane Vax Inc. letter concerning Gardasil. European Medicines Agency. September 22, 2011. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-sane-vax-inc-committee-medical-products-human-use-chmp-regarding-gardasil_en.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email
- Lee S. H. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. Journal of Inorganic Biochemistry. December 2012. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016201341200267X?utm_source=substack&utm_medium=email
- Reaching 2030 cervical cancer elimination targets - New WHO recommendations for screening and treatment of cervical pre-cancer. World Health Organization. July 6, 2021. https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/07/06/default-calendar/reaching-2030-cervical-cancer-elimination-targets?utm_source=substack&utm_medium=email
- Bryan, J. T. (2007). Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts. Vaccine. April 20, 2007; 25(16), 3001–3006. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.013>
- Gardasil Vaccine. Lots by country. Sanevax. (n.d.). https://sanevax.org/wp-content/uploads/2011/09/Gardasil-Vaccine-Lots-by-country.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email
- Foreign DNA found in teenager's blood. Stuff. August 08, 2012. https://www.stuff.co.nz/dominion-post/news/7445193/Foreign-DNA-found-in-teenagers-blood?utm_source=substack&utm_medium=email
- WHO Informal consultation on the application of molecular methods to assure the quality, safety and efficacy of vaccines. World Health Organization. April 7-8, 2005. https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/69-molecular-methods-final-mtg-report-april2005.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email

10. Wang, X., Morgan, D. M., Wang, G., et al. Residual DNA analysis in biologics development: Review of measurement and quantitation technologies and future directions. *Biotechnology and Bioengineering*. September 28, 2011; 109(2), 307–317. <https://doi.org/10.1002/bit.23343>
11. Gardasil lawsuit update December 2024. Wisner Baum. (n.d.). https://www.wisnerbaum.com/prescription-drugs/gardasil-lawsuit/?utm_source=substack&utm_medium=email
12. Demasi, M. Researchers “alarmed” to find DNA contamination in Pfizer covid-19 vaccine. Maryanne Demasi, reports. September 18, 2023-b. https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination?utm_source=publication-search&utm_medium=email
13. Kolster, M., Sonntag, A., Weise, C., Correa, et al. Broadening the scope of sapofection: Cationic Peptide-Saponin conjugates improve gene delivery in vitro and in vivo. *ACS Applied Materials & Interfaces*. July 17, 2024; 16(28), 36095–36105. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c05846>

Abordar las lagunas sobre el conocimiento de las interacciones entre fármacos en el momento de su aprobación: un análisis de los requisitos y compromisos que impuso la FDA posteriores a la comercialización desde 2009 a 2023.

(*Addressing Drug–Drug Interaction Knowledge Gaps at the Time of Approval: An Analysis of FDA Postmarketing Requirements and Commitments from 2009 to 2023*)

Ridge S, Yang X, Madabushi R. and Ramamoorthy, A.
J Clin Pharm. 2024 <https://doi.org/10.1002/jcph.6142>

<https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.6142?source=email>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

Tags: requisitos posteriores a la comercialización (PMR), compromisos posteriores a la comercialización (PMC) de la FDA al aprobar inicialmente las nuevas entidades moleculares

Resumen

Crece el número de pacientes que dependen del uso de múltiples medicamentos de venta con receta. La gestión de la polifarmacia requiere que se considere cuidadosamente cómo se metabolizan los medicamentos y su potencial de interactuar con otros medicamentos. Las evaluaciones de interacciones fármaco-fármaco (en inglés DDI) generalmente se realizan de forma gradual durante el desarrollo del medicamento, aunque pueden existir lagunas de conocimiento en el momento de su aprobación.

La FDA de EE UU puede establecer requisitos posteriores a la comercialización (en inglés PMR) o compromisos posteriores a la comercialización (en inglés PMC) para abordar estas lagunas de conocimiento. En este estudio, evaluamos sistemáticamente los requisitos PMR y los compromisos PMC establecidos por la FDA al aprobar inicialmente las nuevas entidades moleculares (en inglés NME) entre 2009 y 2023, con el objetivo de evaluar

las DDI basadas en farmacocinética (DDI relacionadas con enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores).

Descubrimos que el 22% de las NME tenían al menos un PMR o PMC relacionado con DDI, y un total de 263 estaban basadas en farmacocinética. De estas, el 67% se relacionaban con enzimas metabolizadoras de fármacos, que se establecieron con mayor frecuencia para su evaluación como sustrato, y el 28% para transportadores, que se establecieron con mayor frecuencia para su evaluación como inhibidores.

El 89% de las PMR y PMC que se habían completado requirieron una revisión de la información para la prescripción en EE UU, la mayoría de las cuales resultaron en una actualización de las instrucciones de uso.

Este estudio destaca el valor de realizar PMR y PMC en las primeras etapas del proceso de desarrollo de fármacos, lo que permite una inclusión amplia de pacientes en el momento de la aprobación inicial del fármaco.

Diferencias en las protecciones legales para medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas en EE UU

(*Differential Legal Protections for Biologics vs Small-Molecule Drugs in the US*)

Wouters OJ, Vogel M, Feldman WB, Beall RF, Kesselheim AS, Tu SS.

JAMA. 2024;332(24):2101–2108. DOI:10.1001/jama.2024.16911

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2827104>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: FDA productos biológicos períodos más largos de exclusividad en el mercado, medicamentos genéricos

Resumen

Importancia: Los productos biológicos que aprueba la FDA reciben doce años de protección garantizada contra la competencia de los biosimilares, en comparación con los cinco años de protección contra la competencia de los productos genéricos que reciben de los nuevos medicamentos de moléculas pequeñas. Según la Ley de Reducción de la Inflación de 2022, los productos biológicos están exentos de ser seleccionados para la negociación de precios en el programa *Medicare* durante once

años, en comparación con los siete años que reciben los medicamentos de moléculas pequeñas. El Congreso codificó estos niveles de protección legal diferente basándose en la premisa de que los productos biológicos requieren más tiempo y recursos para desarrollarse y tienen una protección de patentes más débil, por lo que se requieren protecciones adicionales para que los fabricantes recuperen sus costos de desarrollo y generen retornos adecuados a la inversión.

Objetivo: Revisar la evidencia empírica de la experiencia estadounidense con los productos biológicos para analizar los supuestos subyacentes a otorgar períodos más largos de

exclusividad en el mercado y de protección contra la negociación de precios en comparación con los medicamentos de moléculas pequeñas.

Revisión de la evidencia: Se analizaron datos recientes sobre los tiempos de desarrollo, las tasas de éxito de los ensayos clínicos, los costos de investigación y desarrollo, la protección de patentes, los períodos de exclusividad de mercado, los ingresos y los costos de tratamiento con los productos biológicos frente a los medicamentos de moléculas pequeñas.

Resultados: Entre 2009 y 2023, la FDA aprobó 599 nuevos agentes terapéuticos, de los cuales 159 (27 %) eran productos biológicos y 440 (73 %) eran fármacos de moléculas pequeñas. La mediana del tiempo de desarrollo fue de 12,6 años (RIC, 10,6-15,3 años) para los productos biológicos frente a 12,7 años (RIC, 10,2-15,5 años) para los fármacos de moléculas pequeñas ($P = 0,76$). Los productos biológicos tuvieron mayores tasas de éxito en todas las fases de desarrollo de los ensayos clínicos.

La mediana de los costos de desarrollo se estimó en US\$3.000 millones (RIC, US\$1.300 millones-5.500 millones) para los productos biológicos y US\$2.100 millones (RIC, US\$1.300 millones-3.700 millones) para los fármacos de moléculas pequeñas ($P = 0,39$).

Los productos biológicos estuvieron protegidos por una mediana de 14 patentes (RIC, 5-24 patentes) en comparación con 3 patentes (RIC, 2-5 patentes) para los medicamentos de moléculas pequeñas ($P < 0,001$). El tiempo medio hasta la competencia de los biosimilares fue de 20,3 años (RIC, 16,9-21,7 años) en comparación con 12,6 años (RIC, 12,5-13,5 años) para los medicamentos de moléculas pequeñas. Los productos biológicos lograron mayores medianas de ingresos máximos m (US\$1.100 millones en el año 13; RIC, US\$500 millones-2.900 millones) que los medicamentos de moléculas pequeñas (US\$500 millones en el año 8; RIC, US\$100 millones-1.200 millones; $P = 0,01$) y tuvieron mayores ingresos medios en cada año posterior a la aprobación de la FDA. La mediana anual del costo anual del tratamiento fue de US\$92.000 (RIC, US\$31.000-357.000) para los productos biológicos y de US\$33.000 (RIC, US\$4.000-177.000) para los fármacos de moléculas pequeñas ($P = 0,005$).

Conclusiones y relevancia: Hay poca evidencia que respalde que los productos biológicos reciban períodos más largos de exclusividad en el mercado o protección frente a la negociación. Como resultado del trato diferencial, la ley estadounidense parece recompensar excesivamente el desarrollo de productos biológicos en relación con los fármacos de moléculas pequeñas.

Miembros Temporales de Comité Asesor de la FDA: recomendaciones y decisiones de la agencia, 2017-2021

(Temporary FDA Advisory Committee Members, Recommendations, and Agency Actions, 2017-2021)

Chaudhry N, Zhang AD, Schwartz JL, Ramachandran R, Ross JS.

JAMA Netw Open. 2024;7(10):e2436789. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.36789

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2824289> (Acceso libre en inglés)

Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)*

Tag: comité asesor en la toma de decisiones regulatorias, aprobación de medicamentos, acciones de seguridad, FDA

Introducción: La FDA convoca a comités asesores para obtener asesoría externa especializada sobre decisiones clave de la agencia, como la aprobación de nuevos medicamentos o la emisión de advertencias de seguridad. Los comités de asesores suelen estar compuestos por miembros permanentes, que generalmente son designados por períodos de varios años, y miembros temporales con derecho a voto, que participan en reuniones específicas en función de su experiencia en un área determinada. Sin embargo, se sabe poco sobre el papel que desempeñan los miembros temporales del comité asesor en la toma de decisiones regulatorias. Analizamos la participación de los miembros temporales y permanentes del comité asesor, las recomendaciones por las que han votado y la concordancia con las acciones regulatorias que posteriormente adoptó la FDA.

Métodos: Buscamos en la sección de comités asesores del sitio web de la FDA e identificamos reuniones convocadas por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos entre 2017 y 2021 que evaluaron las aprobaciones para las indicaciones originales y suplementarias o las medidas de seguridad. Tratamos a cada producto discutido y votado como una reunión separada. Excluimos 18 reuniones de comités asesores que se convocaron para ofrecer orientación general, 7 que consideraron otras acciones regulatorias, 15 que carecían de

transcripciones disponibles públicamente y 4 que no votaron preguntas dicotómicas.

Usando las transcripciones de las reuniones y listas de miembros, registramos el estado y el voto de los miembros del comité, categorizados como a favor o en contra de la comercialización del producto. Usamos la base de datos Drugs@FDA para determinar si la FDA tomó la acción recomendada (aprobación, cambio de etiqueta o retiro) dentro de los doce meses posteriores a la reunión. Las acciones posteriores de la FDA se consideraron concordantes con la recomendación del comité si se alineaba con el voto mayoritario del comité asesor sobre la pregunta de votación única (los votos empatados se consideraron no concordantes). Utilizamos una prueba de χ^2 y una prueba exacta de acuerdo para comparar la concordancia de las recomendaciones de los miembros permanentes y temporales del comité asesor con las acciones posteriores de la FDA. La significancia estadística se estableció en $P < .05$ y las pruebas fueron bilaterales.

Resultados: Entre 2017 y 2021, se convocaron 88 reuniones de comités asesores para abordar la aprobación de medicamentos o acciones de seguridad por 14 divisiones según área terapéutica. En total, participaron 1.315 personas en estas 88 reuniones, 657 (49,8%) de las cuales eran miembros permanentes y 658 (50,2%) miembros temporales. La mediana (rango intercuartílico -RIC) del número de miembros del comité asesor que participaron fue

de 15 (12-17) y la mediana (RIC) de la proporción de miembros temporales en un comité asesor fue del 50,0% (41,7%-57,5%).

Entre las 88 reuniones del comité, la mayoría de los votos (61 [69,3%]), recomendó la comercialización del producto (aprobación del producto o ningún cambio en la etiqueta de seguridad). Hubo 24 (27,3%) votos contra la comercialización y 3 (3,4%) empates. En general, 75 recomendaciones del comité asesor (85,2%) fueron concordantes con las acciones posteriores de la FDA.

Cuando se estratificó por tipo de miembro del comité, 77 recomendaciones de miembros temporales (87,5%) y 71 recomendaciones de miembros permanentes (80,7%) fueron concordantes con las acciones posteriores de la FDA (cociente de riesgo, 1,08; IC del 95%, 0,95-1,23; P = 0,22). Sin embargo, los patrones de concordancia difirieron significativamente, ya que 9 de 11 recomendaciones no concordantes de miembros temporales (81,8%) y 10 de 17 recomendaciones no concordantes de miembros permanentes (58,8%) favorecieron la comercialización (P = 0,03).

Discusión: En este estudio transversal de los comités asesores de la FDA que se convocaron para discutir temas relacionados con

medicamentos entre 2017 y 2021, descubrimos que los miembros temporales constituían la mitad de los miembros de los comités asesores. El 85% de las recomendaciones de los comités asesores coincidían con las acciones posteriores de la FDA, las recomendaciones de los miembros permanentes y temporales diferían en los patrones de concordancia, ya que las recomendaciones de los miembros temporales que no coincidían con las acciones posteriores de la FDA favorecían con mayor frecuencia la comercialización de los medicamentos. Este estudio ofrece nuevos conocimientos sobre el papel que desempeñan los miembros temporales de los comités asesores en la toma de decisiones regulatorias.

Nuestro estudio se limitó a los comités asesores relacionados con medicamentos y a la imposibilidad de tener en cuenta a las personas que participan en varios comités asesores, las diferencias en la experiencia relevante entre los miembros permanentes y temporales, y si los miembros de los comités pueden influir en la votación o no. Estudios futuros podrían explorar por qué se seleccionan miembros temporales con tanta frecuencia y cómo se los identifica, lo que podría informar los esfuerzos de la FDA para optimizar los comités asesores.

Solidez de la evidencia clínica que respalda las aprobaciones aceleradas de la FDA de EE UU entre 2015 y 2022

(*Strength of clinical evidence supporting the United States Food and Drug Administration Accelerated Approvals from 2015 to 2022*)

Zhang et al.

BMC Medicine 2024;22: 587 (Acceso libre en inglés)

<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03800-6>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: Aprobación acelerada FDA, estudios clínicos aprobación medicamentos

Resumen

Antecedentes: A pesar de la controversia, ha ido aumentando el uso de las vías de Aprobación Acelerada (AA) de la FDA para obtener la aprobación para la comercialización de nuevos medicamentos. El objetivo de este estudio es informar los datos más recientes sobre la solidez de la evidencia clínica que respalda dichas aprobaciones.

Métodos: Entre 2015 y 2022, se utilizaron los documentos de acceso público de la FDA para caracterizar la evidencia proveniente de los ensayos clínicos pivotaes, es decir los que se realizaron antes de obtener la autorización de la FDA, y la procedente de los estudios confirmatorios que exigió la FDA al otorgar la aprobación acelerada. Se hizo un análisis descriptivo de cada una de las características, incluyendo el diseño del estudio, la fase del estudio, el criterio de valoración principal, el número de participantes y la magnitud del efecto. Se documentaron las tendencias de estas características a lo largo del tiempo y por clase de medicamento, el tipo de solicitud, novedad o tipo de innovación, estatus de producto huérfano y las indicaciones oncológicas/no oncológicas.

Resultados: Durante 2015-2022, 156 pares de medicamentos-indicación recibieron la aprobación acelerada. Para respaldar estas aprobaciones, el 77% de los ensayos pivotaes previos a la aprobación utilizaron diseños de un solo brazo, y el 22% fueron

ensayos de fase I, con una mediana de 92 participantes (rango intercuartílico o RIC, 45-125); la FDA exigió que: el 61% de los estudios confirmatorios posteriores a la aprobación utilizaran un diseño controlado aleatorio, el 25% que utilizaran criterios de valoración clínicos y para el 33% especificó el número de participantes. Durante el período de observación de ocho años, los pares medicamento-indicación aprobados a través de la vía acelerada casi se triplicaron de 20 (2015-2016) a 59 (2019-2020) y cayeron a 36 (2021-2022); la proporción correspondiente a todas las aprobaciones de nuevos medicamentos mostró la misma tendencia.

Los estudios pivotaes de un solo brazo previos a la aprobación aumentaron del 55% (2015-2016) al 91% (2019-2020) y cayeron al 69% (2021-2022), mientras que la mediana del número de participantes disminuyó de 106 (2015-2016) a 59 (2019-2020) y aumentó a 106 (2021-2022). Los estudios confirmatorios controlados aleatorizados posteriores a la aprobación disminuyeron del 75% (2015-2016) al 42% (2019-2020) y volvieron al 75% (2021-2022), mientras que los que utilizaron criterios de valoración indirectos aumentaron del 50% (2015-2016) al 72% (2021-2022). Los análisis ajustados por clase de fármaco, tipo de solicitud, novedad, estatus de producto huérfano y aplicación en oncología/no oncología mostraron resultados similares.

Conclusiones: El número de pares fármaco-indicación que recibieron la aprobación acelerada aumentó drásticamente durante los periodos 2015-2016 a 2019-2020, pero disminuyó en

2021-2022. Mientras tanto, la solidez de la evidencia clínica que respalda las aprobaciones aceleradas de la FDA pareció disminuir de 2015 a 2020, pero parece haber mejorado en 2021-

2022. Se deben tomar medidas para mejorar aún más la robustez de la evidencia en las aprobaciones aceleradas.

Beneficio clínico e ingresos por la venta de medicamentos que reciben vales de revisión prioritaria por tratar enfermedades pediátricas raras, 2017-2023

(Clinical Benefit and Revenues of Drugs Affected by Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers, 2017-2023)

Liu ITT, Kesselheim AS

The Journal of Pediatrics. Volume 275, December 2024, 114211. DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.114211

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347624003147>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: medicamentos enfermedades pediátricas raras, vales de revisión prioritaria FDA

Resumen

Objetivo: Determinar el beneficio clínico que aportan los medicamentos para tratar enfermedades pediátricas raras que obtuvieron o canjearon vales de revisión prioritaria (PRV del inglés *priority review vouchers*) entre 2017 y 2023, e ingresos generados por dichos medicamentos.

Diseño del estudio: En este estudio de cohorte, se utilizaron documentos del Registro Federal, evaluaciones de las agencias de tecnología para la salud disponibles públicamente y presentaciones financieras para identificar a los medicamentos para enfermedades pediátricas que recibieron o canjearon un PVR para enfermedades pediátricas otorgado a otro medicamento entre 2017 y 2023, y evaluar su beneficio terapéutico adicional y los ingresos globales específicos que generó el medicamento.

Resultados: Entre los 36 medicamentos para pacientes pediátricos con enfermedades raras cuya aprobación resultó en la

emisión de un PRV, se disponía de calificaciones de beneficio terapéutico para 17 (47 %), y 9 (53 %) fueron calificados como de beneficio elevado al menos por una agencia. Los ingresos globales anuales medios fueron de US\$363 millones (año 1), US\$621 millones (año 2) y US\$850 millones (año 3). La mediana del precio de lista anual para un año de tratamiento con medicamentos que recibieron un PRV fue de US\$788.705. Los cupones se canjearon por 15 medicamentos diferentes; de 13 medicamentos con calificaciones de beneficio terapéutico, 4 (31%) fueron de alto valor.

Conclusiones: Los medicamentos que tratan enfermedades pediátricas raras generan ingresos similares a los que generan otros medicamentos de marca, y los medicamentos con alto beneficio terapéutico tienden a generar más ingresos que aquellos con bajo beneficio terapéutico. Los medicamentos que aportaron un PRV por enfermedades pediátricas raras para su fabricante generan ingresos significativos y el cupón podría no ser necesario para incentivar el desarrollo de medicamentos para enfermedades pediátricas raras.

Pruebas de nuevos fármacos aprobados entre 2015 a 2021 en virtud de la Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica de EE UU

(Testing of New Drugs Approved From 2015 Through 2021 Under the US Pediatric Research Equity Act)

Ian T. T. Liu, Thomas J. Hwang; Aaron S. Kesselheim

JAMA. 2024;332(17):1482-1484. DOI:10.1001/jama.2024.18338

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2824610>

Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Históricamente, los ensayos clínicos de nuevos fármacos excluían a los niños. En 2003, el Congreso aprobó la Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica (PREA, por sus siglas en inglés) para «asegurarse de que los niños dejen de ser un objetivo terapéutico secundario» y exigir pruebas pediátricas previas a la aprobación de nuevos fármacos antes de su comercialización. La ley eximía a los fármacos indicados para enfermedades raras, permitía ensayos diferidos para fármacos que estaban listos para su uso en adultos, y permitía exenciones de ensayos en determinadas circunstancias poco prácticas, como en el caso de enfermedades que no afectan a los niños. El Congreso eliminó la exención de enfermedades raras para determinados fármacos contra el cáncer en adultos presentados después de 2020.

Se ha demostrado que las exenciones y aplazamientos de los requisitos de la PREA son frecuentes y los ensayos pediátricos posteriores a la aprobación suelen demorarse. En el caso de los medicamentos aprobados entre 2007 y 2014, después de 6,8

años, solo se había completado el 34 % de los estudios posteriores a la comercialización. El estudio que se resume en este artículo hizo estimaciones más recientes sobre los plazos que transcurrieron hasta que se hicieron y concluyeron las pruebas pediátricas requeridas.

Se utilizaron los documentos de la FDA para identificar nuevos medicamentos aprobados entre 2015 y 2021. Se encontró que entre 2015 y 2021, la FDA aprobó 323 medicamentos nuevos aprobados por la FDA, 86 (27 %) tenían indicaciones que incluían niños menores de 18 años y 237 (73 %) fueron aprobados solo para adultos. Aproximadamente la mitad (150 [46 %]) tenían designaciones de enfermedades raras y, por lo tanto, estaban exentos de PREA.

De los 323 medicamentos, para 124 (38 %) no se requirieron pruebas pediátricas porque estaban designados para una enfermedad rara y 70 medicamentos (22 %) estaban exentos de

pruebas pediátricas; 32 (10 %) cumplieron con todos los requisitos de pruebas pediátricas que se impusieron al otorgar la aprobación inicial. Para los 97 medicamentos restantes (30 %) la FDA había requerido 256 estudios pediátricos obligatorios a realizar después de recibir la aprobación inicial.

Tras una mediana de 5,60 (RIC, 3,97-7,15) años de seguimiento, se completaron 71 requisitos pediátricos posteriores a la comercialización (28 %), la FDA dijo que 44 (17 %) no se habían cumplido, y 135 (53 %) estaban en curso.

La PREA dio lugar a la exigencia de ensayos pediátricos para el 30% de los nuevos fármacos aprobados entre 2015 y 2021 y, después de más de 5,5 años, más de la mitad de los estudios requeridos todavía estaban en curso. En esta cohorte reciente de aprobaciones de nuevos fármacos, la mayoría quedó excluida de los requisitos de la PREA. Una razón importante ha sido el crecimiento del número de fármacos designados para enfermedades raras.

Estudio retrospectivo de los ingresos por ventas de nuevos agentes terapéuticos aprobados por la FDA de 1995 a 2014

(Sales revenues for new therapeutic agents approved by the United States Food and Drug Administration from 1995 to 2014: a retrospective study)

Wouters OJ, Kesselheim AS, Kuha J y Luyten J
Value in Health, 27 (10). 1373 - 1381. ISSN 1098-3015

<https://ideas.repec.org/p/ehl/lserod/123955.html> (Acceso disponible en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)*

Tag: ventas mundiales de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA, ingresos medios por ventas de nuevos agentes terapéuticos

Resumen

Objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar las ventas mundiales de los nuevos agentes terapéuticos y estimar el tiempo que tardan las ventas de productos en superar el costo promedio de la industria para desarrollar medicamentos.

Métodos: Se analizaron los datos de los informes de las empresas para rastrear las ventas mundiales de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre 1995 y 2014. Todas las cifras de ventas se informaron en dólares estadounidenses de 2019. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo que tardaban las ventas de productos con descuento en superar los costos promedio asociados con el desarrollo de un nuevo medicamento (teniendo en cuenta los costos de los ensayos fallidos), utilizando las estimaciones que se han publicado sobre estos costos.

Resultados: Con base en los datos de 361 de los 558 nuevos agentes terapéuticos aprobados durante el período del estudio (seguimiento medio de 13,2 años), los ingresos medios por ventas por producto fueron de US\$15.200 millones hasta fines de

2019; la mediana fue de US\$6.700 millones. Estos productos generaron, en conjunto, ventas globales de US\$5,5 billones desde su aprobación. Los ingresos fueron muy desiguales, y los 25 productos de mayores ventas (7%, 25 de 361) representaron el 38% de esta cantidad (US\$2,1 billones de US\$5,5 billones). Aproximadamente el 47% de los productos tuvieron ventas con descuento que superaron los costos promedio estimados de desarrollo para toda la industria dentro de los cinco años posteriores a la aprobación, y el 75% dentro de los diez años. Después de atribuir los costos potenciales de producción, comercialización y otros, estas cifras cayeron al 21% de los productos dentro de los cinco años posteriores a la aprobación, y al 46% dentro de los diez años.

Conclusiones: Las ventas de nuevos medicamentos aprobados entre 1995 y 2014 fueron muy desiguales, pero muchos productos tuvieron ventas netas con descuento que superaron los costos promedio de desarrollo para toda la industria dentro de los diez años posteriores a la aprobación. Entender cómo se acumulan los ingresos por ventas en los años posteriores a la aprobación inicial, junto con datos sobre los costos comerciales, puede informar los debates sobre cómo incentivar la inversión privada en innovación y, al mismo tiempo, garantizar precios asequibles para los pacientes y el sistema de atención médica.

La FDA no ha inspeccionado esta fábrica de medicamentos después de siete retiradas del mercado por el mismo defecto: uno de ellos potencialmente mortal

(The FDA Hasn't Inspected This Drug Factory After 7 Recalls for the Same Flaw, 1 Potentially Deadly)

Patricia Callahan, Debbie Cenziper y Megan Rose

ProPublica, 12 de diciembre

<https://www.propublica.org/article/glenmark-pharmaceuticals-recalls-fda-oversight>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

Tags: Glenmark Pharmaceuticals, buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas de manufactura

El cloruro de potasio ha estado en el mercado durante décadas, y se prescribe ampliamente para ayudar a que los nervios y los músculos —incluyendo el corazón— funcionen correctamente en pacientes con bajo nivel de potasio. Sin embargo, en exceso, puede ser mortal.

En dosis altas, es tan eficaz para detener el corazón que algunos estados lo han utilizado en inyecciones para ejecutar a condenados.

Así que el peligro fue evidente en mayo, cuando la empresa farmacéutica de la India, Glenmark Pharmaceuticals, retiró casi 47 millones de cápsulas por un grave defecto: el medicamento de

liberación prolongada no se disolvía correctamente, un defecto que podía provocar un peligroso aumento de potasio [1]. La FDA consideró que se trataba del tipo de retirada más grave, puesto que era un medicamento defectuoso que podía causar la muerte.

En el momento en que se retiró el fármaco, la FDA, encargada de proteger a los estadounidenses de los medicamentos peligrosos, ya estaba enterada de los problemas de Glenmark.

La empresa con sede en Bombay había retirado cuatro medicamentos en los ocho meses anteriores y tendría que retirar otros dos en los meses siguientes, todos ellos por la misma peligrosa propensión de las pastillas a disolverse de forma inadecuada. Según los registros del gobierno, todos los medicamentos defectuosos se manufacturaron en la misma fábrica de Glenmark, en el centro de la India.

Sin embargo, la FDA no ha impedido que Glenmark envíe píldoras desde la fábrica a los pacientes estadounidenses. Tampoco envió investigadores a las instalaciones de la India para averiguar qué había fallado. Su última inspección de la planta tuvo lugar hace más de cuatro años, antes de que se produjera la pandemia de covid-19.

"Deberían haber acampado ahí fuera", afirmó Patrick Stone, antiguo inspector de la FDA que ahora asesora a empresas farmacéuticas.

Según los registros de la FDA, desde la retirada de mayo, Glenmark ha comunicado a los organismos reguladores que ha recibido informes de tres muertes, tres hospitalizaciones y otros cuatro problemas graves en pacientes que tomaron las cápsulas retiradas de cloruro de potasio. No está claro si el fármaco fue la causa.

Una demanda federal alega que las pastillas fueron responsables de la muerte de Mary Louise Cormier, una mujer de 91 años que vivía en Maine. La carta en la que se le informaba sobre la retirada llegó tres semanas después de que falleciera.

La respuesta ineficaz de la FDA pone de relieve las deficiencias que existen desde hace tiempo en el modo en que la agencia supervisa la seguridad de los medicamentos genéricos que se fabrican en el extranjero. La agencia no actuó ante patrones claros de problemas, tardó en advertir al público sobre las píldoras potencialmente mortales y nunca mencionó que millones de ellas se habían vendido a los consumidores.

Desde el día en que se retiró por primera vez el medicamento, en octubre de 2023, hasta los 12 meses siguientes, la FDA supervisó 22 retiradas de medicamentos que no se disolvían correctamente y que podían causar daños, según muestran los datos de la agencia. Esa única fábrica de Glenmark fue responsable de más del 30%, según un análisis de ProPublica.

"La FDA siempre responde tarde", dijo Stone. "Esto debió haberse abordado de inmediato".

La FDA ha sostenido por mucho tiempo que vigila las plantas extranjeras, priorizando las inspecciones en función del riesgo. Para las inspecciones rutinarias, la agencia utiliza un modelo informático que sopesa retiradas anteriores, la fecha y los

resultados de la inspección más reciente y otros factores. Los empleados de la FDA deciden cuándo enviar a los investigadores para visitas más urgentes, según los indicios de que algo va mal. Pero la agencia no explicó por qué la serie de retiradas de Glenmark no cumplía con tales indicios.

Es más, según los registros de la FDA, los organismos reguladores federales estaban al tanto de las deficiencias significativas en tres de las cuatro fábricas de Glenmark que han fabricado medicamentos para el mercado estadounidense. Las deficiencias eran tan graves en una de las fábricas que la FDA prohibió que los medicamentos fabricados en ella entraran en el país.

Los fallos de la FDA se remontan a décadas atrás. En su libro "Bottle of Lies" (Botella de mentiras) [2], la periodista Katherine Eban expone las dificultades que ha tenido la agencia para identificar y combatir la corrupción en la industria farmacéutica mundial, en medio de una enorme demanda de medicamentos genéricos baratos en EE UU. El libro detalla cómo, en 2005, un denunciante empezó a proporcionar a la FDA información privilegiada sobre medicamentos inseguros de otra empresa farmacéutica de la India, pero se necesitaron casi nueve años para que los funcionarios federales cerraran un caso penal.

La mayoría de las fábricas que elaboran medicamentos para pacientes estadounidenses se encuentran en otros países, muchas de las cuales producen en masa los genéricos que constituyen más del 90% de las recetas que se dispensan en EE UU. Sin embargo, la rama investigadora del Congreso ha descubierto en repetidas ocasiones que la FDA tiene muy pocos inspectores para supervisar adecuadamente estas plantas.

Las consecuencias de una supervisión laxa fueron inequívocas cuando, en 2023, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention o CDC) informaron que, tras utilizar colirios contaminados fabricados por otra empresa de la India, cuatro personas murieron y a otras hubo que extirparles el globo ocular [3]. La FDA nunca había inspeccionado esa fábrica antes de que la gente enfermara [4].

En junio, el Comité de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes, harto de lo que denominó como "deficiencias y disfunciones institucionales" en la supervisión de los fabricantes de medicamentos extranjeros, exigió al director de la FDA que entregara los documentos sobre las inspecciones en la India y China.

Un portavoz de la FDA se negó a responder a las preguntas sobre las retiradas de Glenmark o el historial de inspecciones, alegando que la agencia no podía discutir públicamente asuntos de cumplimiento potenciales o en curso. "Cuando se detectan problemas de calidad que pueden causar daños, los pacientes deben tener la seguridad de que la FDA hace todo lo que está en su poder para colaborar con las empresas, a fin de garantizar que la retirada se lleve a cabo de la forma más eficaz", escribió en un correo electrónico Amanda Hils, portavoz de la FDA. Añadió que una reorganización "ayudará en definitiva a la agencia a ser más eficiente y cohesiva en sus esfuerzos de inspección e investigación".

Los funcionarios de Glenmark también se negaron a responder a preguntas detalladas. En un documento judicial, la empresa negó ser responsable de la muerte de Cormier, la mujer de Maine.

"Debido al litigio en curso, no podemos proporcionar más información en este momento, pero Glenmark está plenamente comprometida a mantener los más altos estándares de calidad y cumplimiento regulatorio en todas nuestras operaciones", escribió un portavoz de Glenmark en un correo electrónico. "Seguimos trabajando estrechamente con la FDA para garantizar el cumplimiento de las operaciones de fabricación y los sistemas de calidad".

El cumplimiento en el extranjero de las normas de fabricación en EE UU es crucial en un mercado farmacéutico en el que fábricas extranjeras —como las que Glenmark opera— elaboran una amplia gama de inyecciones y píldoras que se usan para tratar a algunos de los pacientes más vulnerables de EE UU, incluyendo los enfermos de cáncer, cardiopatías, epilepsia y dolencias renales. Lo que ocurre en una fábrica a medio mundo de distancia puede tener consecuencias mortales.

Los principales problemas de Glenmark con la FDA comenzaron en 2019 en una fábrica muy alejada de la que elaboraba el cloruro de potasio.

Esa primavera, los investigadores de la FDA fueron a la planta de la compañía en Himachal Pradesh, en el norte de la India, y revisaron más de 100 quejas sobre los productos fabricados allí: una crema de esteroides estaba arenosa, un medicamento estaba aguado y algunos tubos de medicamentos estaban agrietados y pinchados.

Los inspectores detectaron tantos problemas en las instalaciones que la agencia envió a Glenmark lo que se conoce como carta de advertencia, una herramienta disciplinaria que la FDA utiliza para exponer infracciones significativas de los requisitos federales y exigir cambios [5]. El director de la Oficina de Calidad de la Fabricación de la FDA escribió al presidente de Glenmark que, con demasiada frecuencia, Glenmark no identificaba las causas principales de los problemas y tampoco elaboraba planes para evitar los mismos defectos en el futuro.

"Su sistema de calidad para las investigaciones es inadecuado y no garantiza una producción constante de productos seguros y eficaces", escribió el funcionario de la FDA.

Esto se convirtió en un tema recurrente para Glenmark en los años siguientes, cuando los investigadores de la FDA sancionaron a una planta tras otra por no seguir los procesos de fabricación que impiden que los medicamentos defectuosos acaben en los botiquines estadounidenses.

Los registros de la FDA muestran que los problemas se extendieron desde la India hasta EE UU, donde Glenmark tiene una fábrica a las afueras de Charlotte (Carolina del Norte). En agosto de 2021, Glenmark retiró todos los productos que fabricaba en esa planta [6]. Los avisos de retirada advertían que no cumplían las normas de fabricación.

En la primavera de 2022, los investigadores de la FDA pasaron más de un mes en esa fábrica, documentando 17 violaciones que dieron lugar a una carta de advertencia para esa planta también.

Los problemas se agravaron en el otoño de 2022. La FDA envió al presidente de Glenmark otra carta de advertencia [7], esta vez sobre su fábrica en Goa (India), que, según la agencia, no investigaba a fondo las discrepancias entre los lotes de medicamentos y carecía de los procedimientos necesarios para garantizar que sus productos tuvieran la potencia, calidad y pureza que Glenmark afirmaba. Y los funcionarios de la FDA estaban tan preocupados tras una inspección posterior a la fábrica de Glenmark en Himachal Pradesh, que la incluyeron en la temida lista de alerta de importaciones de la agencia, que permitió que los organismos reguladores federales impidieran que los medicamentos fabricados allí entraran en EE UU.

En ese momento, tres de las cinco fábricas de Glenmark que habían elaborado medicamentos para los consumidores estadounidenses tenían problemas con la FDA.

Pero en los últimos años ha habido una planta que ha escapado al escrutinio: la instalación de Glenmark que fabricó el cloruro de potasio retirado del mercado.

La fábrica, situada en Madhya Pradesh (India), había tenido anteriormente un historial irregular con la FDA. La agencia había enviado inspectores cada año entre 2015 y 2020, encontrando problemas en la mitad de las visitas.

En 2018, la FDA pidió a Glenmark que realizara mejoras voluntarias después de que los inspectores encontraran evidencias de que borradores de investigaciones internas se trituraban en el departamento de calidad, entre otras deficiencias.

Sin embargo, las inspecciones posteriores en septiembre de 2019 y febrero de 2020 no presentaron problemas.

Entonces llegó la pandemia de covid-19, y la FDA redujo el número de inspecciones excepto las más urgentes. Un análisis de la agencia de noticias, Associated Press, que realizó en septiembre, reveló que unas 2.000 plantas farmacéuticas no habían sido inspeccionadas por la FDA en cinco años [8].

La FDA no cuenta con suficientes investigadores experimentados para averiguar qué falla en las fábricas donde hay indicios de problemas, dijo Peter Baker, antiguo inspector de la FDA que asesora sobre calidad farmacéutica.

"Es muy difícil ser proactivo cuando no se dispone de personal", afirma Baker.

Las personas familiarizadas con la aplicación de la FDA dicen que los inspectores a menudo se sienten frustrados porque no pueden decidir sobre las instalaciones que inspeccionan. Esa decisión la toma otra rama de la agencia que no tiene el mismo tipo de visión sobre el terreno de lo que ocurre en las fábricas.

Los que más tienen que perder —los pacientes que podrían estar en peligro por los comprimidos defectuosos— rara vez, o nunca, se enteran de las condiciones dentro de las plantas de fabricación. La FDA no hace fácil que la gente sepa dónde se fabrica un

medicamento, y mucho menos si lo hace una fábrica con un historial de seguridad preocupante.

Para determinar que todos los medicamentos de Glenmark retirados se fabricaron en la planta de Madhya Pradesh, ProPublica cotejó los registros de etiquetado/ficha técnica de medicamentos de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE UU, con los datos de dos bases de datos de la FDA. Dado que la FDA no publica habitualmente sus informes de inspección en línea, ProPublica obtuvo estos y otros registros de Redica Systems, una empresa de análisis de datos que recibe esta información de la FDA a través de solicitudes de registros públicos.

La primera de la serie de retiradas de la planta se produjo en octubre de 2023 para un medicamento que se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre. Días después, la empresa anunció una segunda retirada, esta vez de un medicamento para el dolor de pecho. Luego vinieron otras dos de cápsulas que se usan para tratar la hipertensión. La retirada del cloruro de potasio fue la quinta de Glenmark. Dos más se produjeron posteriormente, en relación con un medicamento utilizado para reducir el colesterol y otro para la artritis reumatoide.

La única retirada mencionada en el sitio web de la FDA fue la del cloruro de potasio [9]. En ese caso, la agencia optó por publicar un comunicado de prensa de la compañía farmacéutica, en lugar de escribir su propia alerta para el público.

"Por lo general, se emite una notificación pública cuando un producto representa un peligro grave para la salud o se ha distribuido de forma extendida", escribió el portavoz de la FDA en un correo electrónico.

Los registros muestran que la agencia determinó que el posible daño derivado del consumo de las otras píldoras que Glenmark retiró del mercado era probablemente temporal o reversible. Pero nunca informó al público de cuál podía ser ese daño.

Mary Louise Cormier nunca supo que sus pastillas de cloruro de potasio habían sido retiradas del mercado.

El 27 de junio, esta anciana de 91 años fue trasladada a urgencias desde su residencia de ancianos en Brunswick (Maine). Estaba aletargada y solo podía dar respuestas suaves y monosilábicas a las preguntas, según la demanda presentada por una de sus hijas.

Según la demanda, un análisis de sangre reveló que su nivel de potasio era alarmantemente alto, tanto que un médico de urgencias hizo repetir el análisis para asegurarse de que no se trataba de un error. Un nivel superior a 6 milimoles por litro se considera una urgencia médica [10]. Según la demanda, las pruebas indicaban que el nivel de Cormier era de 6,9.

Según la demanda, Cormier, quien había criado a cinco hijos [11], cuidado a bebés en el sistema de acogida y había dirigido una guardería en su casa, sufrió un paro cardíaco y murió.

La demanda, presentada ante un tribunal federal de Newark (Nueva Jersey), acusa a Glenmark de una "indiferencia sistemática por la seguridad de los medicamentos" y alega que la empresa vendió píldoras que resultaron ser "más adecuadas para

una ejecución" que para los pacientes vulnerables a los que supuestamente debían ayudar. Según la demanda, la farmacia de Cormier confirmó que sus pastillas procedían de lotes retirados del mercado. La demanda aspira a convertirse en una demanda colectiva.

En una presentación judicial, Glenmark negó las acusaciones. Los abogados de la empresa enumeraron docenas de defensas, entre ellas que las lesiones alegadas eran el resultado de afecciones médicas preexistentes o no relacionadas, y que el producto contenía una advertencia adecuada. Puede haber otras razones para un aumento de potasio, y ProPublica no pudo verificar de forma independiente los detalles clave de la demanda. La hija de Cormier remitió a un periodista a su abogado, Aaron Block, quien se negó a revelar las historias clínicas de Cormier, citando la fase inicial del litigio.

No está claro cuándo se enteró la farmacia de Cormier de que las pastillas podían ser peligrosas, pero las noticias sobre retiradas del mercado suelen tardar en llegar a los farmacéuticos, y más en llegar a los pacientes. Según la demanda, la farmacia de Cormier dispuso las pastillas el 25 de junio. Ese fue el día en que la FDA publicó la retirada en su sitio web y tres días antes de que Cormier falleciera [12]. En EE UU, los medicamentos suelen pasar por los distribuidores. El fabricante es responsable de notificarlo a sus distribuidores, quienes a su vez tienen que notificarlo a sus clientes, y así sucesivamente a lo largo de la cadena de suministro.

Las noticias de la retirada no llegaron a la familia de Cormier hasta tres semanas después de su muerte. Cuando su familia se preparaba para su funeral, recibió una carta. La compañía de seguros médicos de Cormier le escribía con "información importante sobre la retirada de medicamentos" relacionados con su cloruro de potasio: "nuestros registros muestran que usted puede haber surtido recientemente una receta de este producto". La carta dejaba claro que las pastillas podían causar niveles elevados de potasio, lo que podría provocar un paro cardíaco y la muerte.

Glenmark sabía que había un problema con su cloruro de potasio al menos un mes antes de la muerte de Cormier.

El 29 de mayo, un ejecutivo de Glenmark escribió una carta a los distribuidores comunicando que un lote de cloruro de potasio no se había disuelto correctamente en una prueba, por lo que la empresa iba a proceder a su retirada. El ejecutivo dijo a los distribuidores que la retirada "se estaba efectuando con el conocimiento de la FDA" y utilizó letras mayúsculas rojas para marcar el aviso como "URGENTE" [13]. La carta se envió por FedEx de un día para otro. Pero ni la empresa ni la FDA informaron al público en ese momento.

A finales de junio, Glenmark retiró docenas de lotes más, incluyendo las pastillas que, según la demanda, tomó Cormier.

El 25 de junio, unas cuatro semanas después de que el ejecutivo de Glenmark escribiera a los distribuidores, la FDA alertó finalmente al público [14].

Glenmark y la FDA se negaron a explicar por qué la retirada inicial de mayo no incluía todas las pastillas defectuosas o por

qué no se informó antes al público. En términos generales, Hils, la portavoz de la FDA, dijo que la agencia no tiene autoridad para ordenar la retirada de la mayoría de los medicamentos, con una excepción limitada a las sustancias controladas. El papel de la agencia, dijo, es "supervisar la estrategia de retirada de una empresa, evaluar la idoneidad de la acción de la empresa y clasificar la retirada".

Desde entonces, Glenmark ha comunicado a la FDA los informes que ha recibido sobre muertes, hospitalizaciones y otros problemas graves de salud en pacientes que tomaron el cloruro de potasio retirado del mercado. Las empresas están obligadas a presentar informes al Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA, para que la agencia pueda controlar la seguridad de los medicamentos. La base de datos en línea de la FDA solo incluye datos básicos, por lo que ProPublica no pudo verificar de forma independiente lo sucedido en cada caso. Aunque la FDA no quiso hacer comentarios sobre estas quejas, la agencia advierte en general: "para cualquier informe dado, no hay certeza de que un medicamento sospechoso haya causado la reacción".

La mayoría de los informes indicaban que los pacientes sufrían alteraciones del ritmo cardíaco, mientras que la segunda queja más frecuente se refería a problemas musculares. La alerta pública de Glenmark indicaba que los comprimidos retirados podían provocar latidos irregulares del corazón y debilidad muscular grave.

Los principales ejecutivos de Glenmark han declarado a los analistas financieros en las llamadas sobre ganancias que la empresa ha invertido en mejoras a sus fábricas.

Los problemas de la empresa con los organismos reguladores estadounidenses son tan conocidos por los inversionistas, que su responsable de cumplimiento notificó a la Bolsa Nacional de Valores de la India en septiembre que los inspectores de la FDA no habían encontrado ningún problema en otra de sus fábricas de la India. Al difundirse la noticia, las acciones de Glenmark subieron un 9% [15].

Referencias

- Glenmark Potassium chloride Recall – May, 2024 - Independent Pharmacy Distributor. May 31, 2024. <https://www.ipdpharma.com/glenmark-potassium-chloride-recall-20240531>
- About Bottle of Lies. Katherine Eban. (n.d.). <https://www.katherineeban.com/bottleoflies>
- Outbreak of Extensively Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa Associated with Artificial Tears. CDC. (n.d.). https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/hai/outbreaks/crpa-artificial-tears.html
- Hwang, I. FDA only inspected 6% of foreign drug manufacturing facilities in 2022. ProPublica. April 19, 2023. <https://www.propublica.org/article/fda-drugs-medication-inspections-china-india-manufacturers>
- Center for Drug Evaluation and Research. WARNING LETTER Glenmark Pharmaceuticals Limited. U.S. Food and Drug Administration. October 3, 2019. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/glenmark-pharmaceuticals-limited-582701-10032019>
- Disclosure under Regulation 30 of the SEBI (Listing Obligations and Disclosure Requirements) Regulations, 2015. NSE India. June 21, 2013. https://archives.nseindia.com/corporate/GLENMARK_21062023204810_Notification_21062023.pdf
- Center for Drug Evaluation and Research. WARNING LETTER Glenmark Pharmaceuticals Limited. U.S. Food and Drug Administration. November 22, 2022. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/glenmark-pharmaceuticals-limited-637314-11222022>
- Masquellier-Page, A. Nearly 2,000 drug plants are overdue for FDA checks after COVID delays, AP finds. The Associated Press. September 6, 2024. <https://www.ap.org/news-highlights/spotlights/2024/nearly-2000-drug-plants-are-overdue-for-fda-checks-after-covid-delays-ap-finds/>
- Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>
- High potassium (hyperkalemia). Mayo Clinic. (n.d.). <https://www.mayoclinic.org/symptoms/hyperkalemia/basics/definition/sym-20050776>
- M. Louise Cormier, obituary. PenBay Pilot. (n.d.). <https://www.penbaypilot.com/article/m-louise-cormier-obituary/188585>
- Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA Issues Voluntary Nationwide Recall for Potassium Chloride Extended-Release Capsules, USP (750 mg) 10 mEq K Due to Failed Dissolution. U.S. Food and Drug Administration. June 25, 2024. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/glenmark-pharmaceuticals-inc-usa-issues-voluntary-nationwide-recall-potassium-chloride-extended>
- Glenmark Potassium chloride Recall – May, 2024 - Independent Pharmacy Distributor. May 31, 2024-b. <https://www.ipdpharma.com/glenmark-potassium-chloride-recall-20240531>
- Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA Issues Voluntary Nationwide Recall for Potassium Chloride Extended-Release Capsules, USP (750 mg) 10 mEq K Due to Failed Dissolution. U.S. Food and Drug Administration. June 25, 2024-b. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/glenmark-pharmaceuticals-inc-usa-issues-voluntary-nationwide-recall-potassium-chloride-extended>
- Sen, M. Glenmark Pharma share price: Ashish Dhawan portfolio stock surges 9% as USFDA clears Aurangabad unit. CNBCTV18. September 23, 2024. <https://www.cnbctv18.com/market/glenmark-pharma-share-price-ashish-dhawan-portfolio-stock-surges-us-fda-clears-aurangabad-unit-19480898.htm>

Seguridad de los medicamentos: la FDA debe implementar estrategias para retener al personal que hace inspecciones (Drug Safety: FDA Should Implement Strategies to Retain Its Inspection Workforce)

GAO, 13 de noviembre de 2024

<https://www.gao.gov/products/gao-25-106775>

Párrafos elegidos y traducido por *Salud y Fármacos*, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(1)*

Tag: inspecciones a fabricantes de medicamentos; inspecciones extranjero FDA; deserción personal

La FDA suspendió muchas inspecciones a fabricantes de medicamentos durante la pandemia de covid-19. Las

inspecciones ayudan a garantizar que los medicamentos de los que dependen los estadounidenses sean seguros.

Desde que reanudaron las inspecciones, la FDA ha tenido dificultades para retener a su personal. Desde noviembre de 2021 hasta junio de 2024, la tasa de vacantes entre los investigadores que inspeccionan a los fabricantes nacionales y extranjeros aumentó del 9 % al 16 %, resultando en menos inspecciones.

La FDA dijo que las preocupaciones por los viajes, el salario, la capacitación, la carga de trabajo y el equilibrio entre el trabajo y la vida personal contribuyen a la rotación. Por ejemplo, los investigadores pueden estar viajando hasta el 75% del tiempo.

Recomendamos desarrollar un plan que equilibre las necesidades de inspección con la rotación de personal.

Lo que encontró la GAO

Tras las interrupciones durante la pandemia de covid-19 en 2020, en marzo de 2022, la FDA había reanudado en gran medida la realización de inspecciones presenciales a los fabricantes de medicamentos nacionales y extranjeros. Los datos de la FDA muestran que durante el año fiscal 2023 se realizaron 621 inspecciones en el extranjero y 444 en EE UU, aunque hubo un 36% menos que en el año fiscal 2019. Esta disminución se debió en parte a la reducción de la capacidad de investigación, según la FDA. En mayo de 2024, la FDA también había avanzado en la implementación de dos programas piloto para abordar los desafíos exclusivos de las inspecciones en el extranjero: realizar inspecciones sin previo aviso y utilizar intérpretes independientes.

La FDA amplió el uso de otras estrategias para mantener las supervisiones de manufactura de medicamentos durante la pandemia. La FDA ha seguido utilizando una herramienta (confiar en los informes de inspección de reguladores extranjeros de confianza) en lugar de realizar las inspecciones. Sin embargo, el uso de otras estrategias por parte de la FDA (evaluaciones remotas de la información de los fabricantes) ha disminuido y se

reservará en gran medida para un uso más específico, ahora que se han reanudado las inspecciones, según la FDA.

La GAO informó anteriormente que, a partir de noviembre de 2021, la FDA había tomado medidas para reducir las vacantes entre el personal que hace inspecciones de medicamentos. Sin embargo, desde entonces, la deserción de investigadores ha superado en general la contratación y ha dado lugar a una gran cantidad de investigadores relativamente inexpertos. La FDA le dijo a la GAO que esto ha limitado la cantidad de inspecciones que la FDA puede completar. La FDA identificó las causas fundamentales de la deserción como la frecuencia y las condiciones de los viajes, el salario, la capacitación insuficiente, la gran carga de trabajo y las dificultades para equilibrar el trabajo y la vida personal. Está implementando planes de acción para abordar el salario y la capacitación. La FDA aún no ha desarrollado planes de acción para abordar de forma integral los viajes, la carga de trabajo y el equilibrio entre el trabajo y la vida personal porque las posibles soluciones pueden no permitir que la FDA satisfaga sus necesidades de inspección. Sin embargo, la pérdida continua de investigadores experimentados ya está afectando la capacidad de la FDA para cumplir con los objetivos de inspección. Por lo tanto, el desarrollo y la implementación de planes de acción para abordar estas causas subyacentes restantes ayudarán a la FDA a mantener la fuerza laboral experimentada que necesita para supervisar la fabricación mundial de medicamentos. Esto requerirá que haya una colaboración continua con la dirección y otras partes interesadas para identificar las acciones, los recursos o los nuevos mandatos que se necesitan para implementar dichos planes.

Recomendaciones

La GAO recomienda que la FDA colabore en el desarrollo e implementación de planes de acción para abordar el resto de causas que subyacen a la deserción de investigadores para balancear las necesidades de inspección con la necesidad de retener a los investigadores. El HHS estuvo de acuerdo con esta recomendación.

FDA publica un borrador de guía para los ensayos controlados aleatorios de medicamentos que se realizan en la práctica clínica habitual

(FDA Releases Draft Guidance on Randomized Controlled Drug Trials in Routine Clinical Practice)

Sullivan T.

Policy & Medicine. 28 de octubre del 2024

<https://www.policymed.com/2024/11/fda-releases-draft-guidance-on-randomized-controlled-drug-trials-in-routine-clinical-practice.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Recientemente, la FDA publicó un borrador de una guía para la industria sobre la Integración de ensayos controlados aleatorios de medicamentos y productos biológicos en la práctica clínica habitual. Dicha guía tiene como objetivo apoyar la realización de ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) de medicamentos con protocolos y procedimientos simplificados, con énfasis en la recopilación de datos esenciales y permitiendo la integración de la investigación en la práctica clínica habitual.

La FDA señala que los avances en la tecnología de la información y el uso generalizado de historias clínicas electrónicas (EHR del inglés *electronic health records*) facilitan

el acceso a los datos de la práctica clínica que se obtienen durante la atención clínica de rutina y ofrecen nuevas oportunidades para la integración de la investigación clínica y la atención clínica. Las instituciones pueden mejorar la integración de la investigación clínica y la atención clínica mediante el diseño de sistemas de historias clínicas electrónicas que capturen la información de la atención médica en formatos estandarizados, alineados con el formato de la información recopilada en los formularios de informe de caso que se utilizan en los ECA.

Hace muchos años que se está intentando integrar a los ensayos clínicos con la práctica clínica habitual, y los ensayos que

recopilan información de forma más sencilla han permitido una rápida inscripción y generación de evidencia.

La guía señala que los patrocinadores, las instituciones de atención médica, los investigadores clínicos y los proveedores de atención médica locales tienen un papel que desempeñar en los ECA que se integran en la práctica clínica. Por ejemplo, los acuerdos entre los patrocinadores y las instituciones de atención médica deben documentar las responsabilidades que asumen las instituciones y sus empleados, así como las tareas que realizarán durante el ensayo clínico. De igual manera, los patrocinadores deben establecer acuerdos con los proveedores de atención médica locales para realizar tareas relacionadas con el protocolo, ya sea directamente o a través de las instituciones de atención médica en las que trabajan, según corresponda. Los investigadores clínicos son responsables de garantizar que un ensayo se realiza de acuerdo con la declaración firmada del investigador, el plan de investigación y las regulaciones aplicables (entre otras cosas). Un investigador clínico puede estar afiliado a la institución o al sistema de atención médica donde se realiza el ECA o puede ser externo.

La FDA cree que los ensayos que tienen más probabilidades de integrarse con éxito en la práctica clínica son aquellos que

necesitan datos que se recopilan de manera rutinaria en las consultas médicas y las necesidades de someter a los pacientes a procedimientos o visitas adicionales, para adherirse al protocolo, son mínimas.

Esta guía se aplica a estudios que involucran medicamentos aprobados por la FDA que se están estudiando para nuevas indicaciones, poblaciones, vías de administración o dosis; estudios de seguridad de medicamentos aprobados por la FDA; otros estudios posteriores a la comercialización de medicamentos aprobados por la FDA; estudios de efectividad comparativa de medicamentos aprobados por la FDA; ensayos con medicamentos no aprobados cuyo perfil de seguridad está suficientemente caracterizado y el medicamento es apropiado para ser administrado y manejado en el contexto de la práctica clínica habitual. No aborda estudios observacionales.

Como sucede con las guías de la FDA, este documento no establece responsabilidades legalmente exigibles, sino que detalla el pensamiento actual de la Agencia sobre el tema.

El borrador de la guía se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://www.fda.gov/media/181871/download>

FDA publica borrador de borrador de Guía para aprobación acelerada para condiciones serias

FDA, diciembre 2024

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/accelerated-approval-expedited-program-serious-conditions>

La aprobación acelerada es uno de los mecanismos que utiliza la FDA para facilitar y acelerar el desarrollo y la revisión de medicamentos nuevos que abordan una necesidad médica no satisfecha: el tratamiento de una afección grave o potencialmente mortal.

El propósito de esta guía es proporcionar información sobre las políticas y los procedimientos de la FDA para la aprobación acelerada, así como los criterios para establecer el umbral que se suele aplicar para concluir que un medicamento es candidato para recibir la aprobación acelerada.

Esta guía también describe los procedimientos para la retirada acelerada de la aprobación de un producto aprobado bajo aprobación acelerada y las revisiones que el Congreso realizó a través de la Ley de Asignaciones Consolidadas de 2023 (Ley Pública 117-328). Otros programas para acelerar el desarrollo y la revisión de productos se cubren en otras guías.

Nota de Salud y Fármacos: *The FDA Group* comentó este nuevo borrador de 22 páginas [1] resaltando puntos importantes sobre el documento, los cuales resumimos a continuación.

Sobre las actualizaciones, que se encuentran en la Sección V, se describe el enfoque actual de la FDA para retirar rápidamente las "aprobaciones aceleradas que se quedan en limbo", cuando los tratamientos permanecen en el mercado a pesar de haber fracasado en el ensayo confirmatorio. La agencia dice que "debería" convocar un comité asesor para discutir dichos retiros.

La FDA ha publicado una tabla que enumera doce aprobaciones aceleradas de productos oncológicos cuyos ensayos confirmatorios están atrasados.

La FDA señaló que, en oncología, la mediana de tiempo transcurrido hasta la finalización de los ensayos confirmatorios que verifican un beneficio clínico es de 3,1 años. Por lo tanto, una fecha objetivo para la finalización adecuada de los ensayos clínicos confirmatorios con productos oncológicos sería idealmente entre 2 y 4 años después de que se conceda la aprobación acelerada.

Como parte del nuevo proceso de retiro acelerado, habrá más transparencia en los procedimientos de retiro. La guía establece que el Comisionado o su designado debe escribir un resumen de las comunicaciones entre la FDA y el patrocinador, y colocarlo en el expediente público sobre el procedimiento.

Además, la FDA debe ofrecer al público la oportunidad de hacer comentarios sobre la propuesta de retirar una aprobación. También deben publicar un resumen en línea de los comentarios públicos recibidos junto con las respuestas de la agencia a esos comentarios.

En 2023, el Congreso otorgó a la FDA la autoridad para exigir que se empiece a realizar el ensayo confirmatorio antes de otorgar la aprobación acelerada. La FDA ha comenzado a implementar este mandato y planea abordarlo más a fondo en un documento de orientación separado.

Por último, la Sección V describe los procedimientos para la retirada acelerada de la aprobación de la FDA para medicamentos aprobados bajo aprobación acelerada. La FDA puede iniciar la retirada de la aprobación acelerada en cuatro circunstancias clave:

1. Patrocinadores que no realizan diligentemente los estudios posteriores a la aprobación requeridos
2. Estudios confirmatorios que no verifican los beneficios clínicos

3. Evidencia que muestra que el producto no es seguro o efectivo
4. Patrocinadores que distribuyen material promocional engañoso

Fuente original

1. The FDA Group. (2024, diciembre 5). Guidance Breakdown: FDA Sets New Expedited Withdrawal Procedures for Accelerated Approvals. *The FDA Group's Insider Newsletter*. <https://insider.thefdagroup.com/p/guidance-breakdown-fda-sets-new-expedited>

África

Sudáfrica. El acceso a los medicamentos contra la fibrosis quística sigue siendo insuficiente: acciones de Vertex Pharmaceuticals enfurece a familiares y activistas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(1)

Tags: Vertex Pharmaceuticals, acceso al tratamiento, fibrosis quística, derecho a respirar, Trikafta

Ed Silverman en su nota para *Stat* [1] relata que la respuesta de Vertex Pharmaceuticals a la solicitud de familias y activistas de los gobiernos de Sudáfrica, India, Brasil y Ucrania para que facilite el acceso a versiones genéricas de menor costo de Trikafta, un tratamiento de triple combinación (*elxacaftor/ivacaftor/tezacaftor*) que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la fibrosis quística no garantiza el acceso a dicho medicamento.

En Sudáfrica, la estrategia para reducir el costo del medicamento se centró en la emisión de una licencia obligatoria, en línea con un acuerdo de la Organización Mundial del Comercio. En ese momento, el acceso a Trikafta era limitado: Vertex no había registrado el fármaco en el país, aunque sí había solicitado patentes. La única opción disponible era importar el medicamento desde EE UU, donde su precio de lista, aproximadamente US\$322,000, lo vuelve inaccesible para la mayoría. Como alternativa, algunos pacientes optaron por adquirir una versión genérica en Argentina.

Trikafta es enormemente rentable, ya que generó más de US\$8.900 millones en ventas el año pasado. Un análisis publicado hace dos años sostuvo que el costo de producción de Trikafta es inferior a US\$5.700 y los investigadores argumentaron que se podría producir una versión genérica por una fracción del precio de lista. La empresa cuestionó los hallazgos.

Ante esta situación, Cheri Nel, paciente con fibrosis quística que reside en Johannesburgo, presentó una denuncia argumentando que la falta de acceso vulneraba la Constitución sudafricana en materia de derechos humanos, y acusando a Vertex de abuso de patente. Vertex respondió a principios del 2024 facilitando el acceso a Trikafta a través de un mecanismo gubernamental que permite que un medicamento que no está registrado para la venta esté disponible para pacientes individuales. Para lograr esto,

Vertex comenzó a trabajar en un plan de salud con el sector privado. La empresa también ofrece un programa de asistencia al paciente administrado por una organización no gubernamental, a través del cual los pacientes elegibles cubiertos por ciertos seguros médicos podían obtener Trikafta sin costo, ya que esos planes también les otorgan cierta asistencia financiera.

La medida impulsó a Nel a retirar la demanda y llegar a un acuerdo en agosto. Como resultado, la Comisión de Competencia de Sudáfrica anunció el miércoles, después de una larga investigación, que Vertex Pharmaceuticals había tomado medidas suficientes para ampliar el acceso a su medicamento.

Aunque el tratamiento fue aprobado en Sudáfrica en abril de 2024, Vertex mantuvo una defensa agresiva de su monopolio y sus altos precios. En respuesta, grupos de defensa conformados por familias y activistas han solicitado que el regulador sudafricano reanude su investigación. Argumentan que el acuerdo de acceso en Sudáfrica es insuficiente, ya que solo los pacientes con planes médicos de amplia cobertura tienen probabilidades de obtener el medicamento, lo que representa aproximadamente el 16% de la población. Según la Asociación Sudafricana de Fibrosis Quística, el 63% de los pacientes elegibles para el tratamiento han quedado excluidos del acuerdo.

Además, estos grupos han denunciado la falta de transparencia por parte de Vertex y del gobierno, ya que no se han revelado detalles clave, como los precios, los nombres de los planes médicos que ofrecen cobertura ni la duración del acceso al medicamento. También señalan que Vertex aún no ha registrado oficialmente Trikafta en Sudáfrica, lo que obliga a pacientes y médicos a importar el medicamento, un proceso burocrático que debe renovarse cada seis meses.

Fuente Original

1. Silverman E. (2024, diciembre 13). South African regulator decides Vertex provides sufficient access to CF drugs, angering activists. *Stat*. <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/12/13/vertex-cystic-fibrosis-trikafta-access-licensing-south-africa-medicines-pharma/>

Asia

China. Beneficio clínico, precio y aprobación reglamentaria de los medicamentos contra el cáncer a los que se ha concedido la designación de terapia innovadora en China, 2020-2024

(Clinical Benefit, Price, and Regulatory Approval of Cancer Drugs Granted Breakthrough Therapy Designation in China, 2020-2024)

Luo X, Du X, Lv X, Yang Y, Zhang X, Huang L.

JAMA Netw Open. 2024;7(10):e2439080. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.39080

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2824914> (Acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: Administración Nacional de Medicamentos de China (NMPA), designación de terapia innovadora tratamiento cáncer

Importancia: La Administración Nacional de Medicamentos de China (en inglés NMPA) estableció la designación de terapia innovadora (en inglés BTM) en 2020 para fomentar el desarrollo acelerado de fármacos para la prevención y el tratamiento de enfermedades potencialmente mortales. Sin embargo, no están claras las diferencias entre los fármacos oncológicos BTM y no BTM con respecto al beneficio clínico, la aprobación regulatoria y el precio.

Objetivos: Comparar los fármacos oncológicos BTM y no BTM en cuanto a beneficio clínico (definido como eficacia y seguridad), novedad, tiempo hasta la aprobación y precio medio mensual del tratamiento.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio transversal analiza la indicación original de los nuevos fármacos oncológicos BTM y no BTM aprobados por la NMPA entre el 8 de julio de 2020 y el 8 de julio de 2024. Los datos sobre eficacia, seguridad, aprobación regulatoria y precio de los fármacos oncológicos se extrajeron de ensayos clínicos pivotaes incluidos en informes de revisión publicados por el NMPA, artículos revisados por pares o informes de reuniones, y los precios de las ofertas ganadoras de fármacos oncológicos en el proceso chino de adquisición centralizado a nivel provincial.

Resultados y medidas principales: El resultado principal fue la eficacia y la seguridad asociadas con los fármacos oncológicos BTM comparado con los no BTM, incluida la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta (TR), la duración de la respuesta, los acontecimientos adversos graves, los acontecimientos adversos de grado 3 o superior y las muertes relacionadas con el tratamiento. Además, se evaluó el tiempo transcurrido hasta la aprobación, la novedad y los precios medios mensuales iniciales y más recientes del tratamiento, así como su tasa media anual de reducción (TMAR; la suma de las tasas de reducción dividida por el número de años del precio mensual del tratamiento) de estos medicamentos contra el cáncer.

Resultados: Entre julio de 2020 y julio de 2024, la NMPA aprobó 18 fármacos contra el cáncer con BTM (36 %) y 32 fármacos no BTM (64 %). La mediana (rango intercuartílico o RIC) del tiempo de desarrollo clínico de los fármacos con BTM fue significativamente más corta que la de los fármacos no BTM (5,6 [IC del 95 %, 4,3-7,3] frente a 6,6 [IC del 95 %, 6,0-8,5] años; P = 0,02). No se observaron diferencias significativas en la SLP (HR, 0,44 [IC del 95 %, 0,38-0,52] frente a HR, 0,51 [IC del 95 %, 0,40-0,65]; P = 0,20), la SLP ganada (mediana [RIC], 5,4 [3,9-7,0] frente a 2,7 [2,6-5,9] meses; P = 0,77), el RR (58 % [IC del 95 %, 45 %-74 %] frente a 59 % [IC del 95 %, 51 %-69 %]; P = 0,85) y la duración de la respuesta (mediana [RIC], 18,0 [15,0-21,6] frente a 11,1 [7,4-17,4] meses; P = 0,09) entre los medicamentos BTM y los no BTM.

Las tasas de eventos adversos graves (37% [IC del 95%, 26%-52%] frente a 32% [IC del 95%, 27%-36%]; P = 0,45), eventos adversos de grado 3 o superior (64% [IC del 95%, 53%-77%] frente a 55% [IC del 95%, 45%-68%]; P = 0,31) y muertes relacionadas con el tratamiento (2% [IC del 95%, 1%-4%] frente a 1% [IC del 95%, 1%-2%]; P = 0,10) fueron similares entre los medicamentos BTM y los no BTM.

Es más probable que los medicamentos BTM sean los primeros en su clase (5 de 18 [28%] frente a 1 de 32 [3%]; P = 0,02). Las diferencias en la mediana (RIC) de precios mensuales de tratamiento iniciales (US\$5.665 [US\$3.542-9.321] vs US\$3.361 [US\$2.604-5.474]; P = 0,06) y más recientes (US\$5.665 [US\$1.553-9.321] vs US\$2.145 [US\$1.318-4.276]; P = 0,18) para fármacos BTM y fármacos no BTM no fueron significativas. La mediana (RIC) de las reducciones anuales de precios para fármacos BTM y fármacos no BTM fueron 15,2% (0%-46,9%) y 19,8% (1,0%-42,9%), respectivamente.

Conclusiones y relevancia: Los hallazgos de este estudio transversal sugieren que la BTM ha facilitado la comercialización de fármacos contra el cáncer y ha promovido la innovación, pero el precio del tratamiento es relativamente más alto. No hubo diferencias significativas en la eficacia y seguridad.

India. El regulador indio dice que el 36% de las unidades de fabricación de medicamentos inspeccionadas tuvieron que ser cerradas

(Indian regulator says 36% of inspected drug-making units had to be shut)

Reuters, 27 de junio de 2024

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/indian-regulator-says-36-inspected-drug-making-units-had-be-shut-2024-06-27/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(1)*

Más del 36% de las 400 unidades de fabricación de medicamentos inspeccionadas desde el año pasado en India recibieron la orden de cerrar, dijo el jueves el regulador de medicamentos del país, después de que las muertes relacionadas con unos jarabes para la tos de calidad inferior provocaron un aumento en el escrutinio.

El país, considerado la farmacia del mundo, dado el volumen de medicamentos que produce y exporta, está haciendo lo posible por recuperar la confianza después de que los jarabes para la tos fabricados en India se relacionaran con las muertes de niños en Gambia, Uzbekistán y Camerún.

El jefe de la Organización Central de Control de Estándares de Medicamentos de la India, Rajeev Raghuvanshi, dijo que después de un año y medio de inspecciones, "no estaba muy contento de decir que más del 36% de ellas (unidades de fabricación) tuvieron que ser cerradas". Los problemas en la industria farmacéutica india se relacionan con "el incumplimiento, lo que genera problemas de calidad", dijo en un evento en Mumbai.

No dio más detalles ni nombró a ninguna empresa. Los jarabes para la tos fabricados en India e Indonesia se han relacionado con la muerte de más de 300 niños en todo el mundo. Se descubrió que los medicamentos contenían altos niveles de dos toxinas conocidas, *dietilenglicol* y *etilenglicol*, que provocan lesiones renales agudas y muerte.

La India es el tercer mayor fabricante de medicamentos del mundo por volumen, después de EE UU y China. Se espera que las ventas de exportación farmacéutica de la India alcancen los US\$55.000 millones para 2030, según un organismo comercial respaldado por el gobierno, el Consejo de Promoción de Exportaciones Farmacéuticas de la India (Pharmexcil). Las ventas por exportación en 2023-2024 fueron de US\$27.850 millones.

El gobierno del primer ministro Narendra Modi a fines del año pasado también emitió pautas revisadas para garantizar el cumplimiento de las normas globales e hizo obligatorio que todas las unidades de fabricación de medicamentos del país se adhirieran a ellas.

"No hemos recibido ninguna queja de la Organización Mundial de la Salud ni de ninguna otra agencia desde julio pasado... hemos podido controlar los problemas que estaban sucediendo desde el punto de vista de la calidad", dijo Raghuvanshi.