

# 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 27, número 2, mayo 2024**



*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) 9999076. ISSN 2833-0099 (formato: en línea).

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.12133933>

## Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)

---

### Herramientas Útiles

---

La EMA lanza dos catálogos de fuentes de datos y estudios con evidencia en el mundo real  
Diariofarma, 15 de febrero de 2024 1

---

### Regulación Internacional

---

Programa piloto de inspección única de Buenas Prácticas de Manufactura  
Therapeutics Goods Administration, 20 de febrero de 2024 1

Ensayos clínicos: borrador de una guía de la OMS  
Prescrire International 2024; 33 (258): 111 2

La OGD del CDER y el Programa Piloto de Asesoramiento Científico Paralelo de la EMA para Genéricos  
Complejos colaboran para mejorar la armonización y la disponibilidad de medicamentos genéricos para los  
pacientes  
Sarah Ibrahim 3

---

### América Latina

---

Países de la región impulsan Escuela Regional de Regulación Sanitaria  
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 5 de abril de 2024 4

Brasil. ANVISA publica su plan estratégico 2024-2027  
ANVISA 5

Colombia. Invima y Universidad de Antioquia firman convenio que contempla la producción pública de  
medicamentos  
INVIMA, nota de prensa, 15 de marzo de 2024 5

México. COFEPRIS publica su plan de trabajo para 2024  
COFEPRIS 6

México. Cofepris da a conocer estrategia de certidumbre regulatoria para medicamentos biosimilares  
COFEPRIS, 9 de febrero de 2024 6

México. Cofepris plantea dar registro a productos ya autorizados por agencias como la OMS  
Ángeles Cruz Martínez 7

México. Cofepris establece agenda de trabajo con Instituto de Tecnología de Inmunobiológicos de la  
Fundación Fiocruz de Brasil  
COFEPRIS, 26 de febrero de 2024 7

México. Fomentar la investigación clínica es prioridad:  
Cofepris establece plan de trabajo para las Unidades de Intercambiabilidad en México  
COFEPRIS, 8 de marzo de 2024 8

México. Marina y Cofepris impulsan el Sistema Integral de Sustancias que permite el control  
y vigilancia de sustancias reguladas  
Comunicado conjunto 9

México. Inicia operaciones Comisión Intersecretarial de Laboratorios de Seguridad Nacional  
Secretaría de Marina, 12 de abril de 2024 10

Panamá fortalece sistema de farmacovigilancia con su integración a herramientas internacionales  
Ministerio de la Presidencia, 11 de abril de 2024 10

DINAVISA (Paraguay) firmó un convenio sin precedentes con ANVISA.  
Vigilancia Sanitaria, 21 de marzo de 2024 11

Perú. Ministerio de Salud y USP de Estados Unidos trabajan en mejora de acceso a medicamentos de  
calidad  
Digemid, Nota de Prensa, 20 de marzo de 2024 11

---

### Europa y el Reino Unido

---

Beneficios añadidos e ingresos que aportan los fármacos oncológicos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento entre 1995 y 2020: estudio retrospectivo de cohortes Brinkhuis F, Goettsch W G, Mantel-Teeuwisse A K, Bloem L T.	13
El TJUE anula la negativa de la EMA a autorizar 'Hopveus' contra el alcoholismo por conflicto de intereses de un evaluador S. Valle	13
Solicitud de declaraciones de conflictos de intereses a la Agencia Europea de Medicamentos: estado del seguimiento a 3 años. Boesen K, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA.	14
Nueva Guía de la EMA para los estudios de no inferioridad Salud y Fármacos	15
En Irlanda se venden muchos medicamentos no autorizados Salud y Fármacos	16
Reino Unido. MHRA publica nuevas guías para ayudar a los solicitantes y acortar los plazos de evaluación de los medicamentos establecidos. MHRA, 28 de febrero de 202	17
Reino Unido. El regulador británico de medicamentos, un "grave riesgo" para la seguridad de los pacientes. Sheena Meredith	18

---

### EE UU y Canadá

---

Canadá. Valor terapéutico de los medicamentos huérfanos aprobados por Health Canada: Un estudio transversal Lexchin J.	19
La FTC ataca las "marañas de patentes" de las farmacéuticas Elisabeth Rosenthal	20
¿Qué debe cambiar en la FDA? Proteger y promover la salud pública Pharmedout, 2024	21
¿Cuál es el papel de la FDA en el desarrollo de nuevos antibióticos? El caso de Recarbrio Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024	22
El desastre de Relyvrio demuestra por qué la FDA debe oponerse a los grupos de defensa de los pacientes que tienen conflictos Caroline Renko, Judy Butler, and Adriane Fugh-Berman)	24
Los grupos de pacientes y la aprobación de medicamentos para enfermedades terminales Salud y Fármacos	25
Evaluación de la coherencia normativa de los ensayos clínicos internacionales anti-PD-(L)1 Wu AQ, Benjamin DJ, Prasad V, Olivier T.	28
Conflictos de interés financieros entre ponentes, panelistas y moderadores en talleres de hematología y oncología de la FDA. Miller SL, Haslam A, Prasad V.	28
Análisis empírico de la supervivencia global que aportan los fármacos aprobados por la FDA estadounidense (2006-2023). Elbaz J, Haslam A, Prasad V.	29
Beneficios clínicos y resultados regulatorios de los medicamentos contra el cáncer que reciben la aprobación acelerada. Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.	29

La designación de terapia innovadora por parte de la FDA podría generar confusión Salud y Fármacos	30
Seguridad de los fármacos: La FDA ha tenido que hacer frente a constantes dificultades para supervisar la fabricación de fármacos en el extranjero Government Accountability Office (U.S. GAO), 24-107359, febrero 2024	31
Cartas de advertencia de la FDA: polémica en un instituto psiquiátrico - Dos cartas, una dirigida a un psiquiatra, tras el suicidio de un participante en un ensayo. Jennifer Henderson	32
Una propuesta de la FDA para la revisión de protocolos de investigación por un CEI único: Proceda con precaución. Spellecy R, Thompson N, Nattinger AB.	33
La FDA traiciona a los pacientes al negarse a aplicar la ley de información de resultados de los ensayos clínicos Till Bruckner	34
Respuesta de la FDA a una solicitud de mayor transparencia Salud y Fármacos	35
Los defensores de los pacientes critican el contrato entre la FDA y Denver Health Salud y Fármacos	36
La FDA emite varias cartas de advertencia por fabricación insalubre y la venta en línea de Mounjaro y Ozempic no autorizados Fraiser Kansteiner	37
La FDA de EE UU intensificará las inspecciones de las plantas de manufactura de medicamentos en India. Rishika Sadam, Leroy Leo	38
Uso de comités de supervisión de datos en los ensayos clínicos, Guía para la industria FDA, febrero 2024	39
Guía de la FDA para que los patrocinadores cobren por los medicamentos que se prueban en ensayos clínicos Salud y Fármacos	39
Borrador de guía de la FDA sobre consentimiento informado Salud y Fármacos	40

---

## África

---

Identificación y cálculo de costes de los vacíos comunes en la regulación farmacéutica de África Central y Occidental Alfonso CP, N'Jambong GB, Magdy A, Di Trapani L, Kuwana R et al	40
El proceso de ratificación del Tratado por el que se crea la Agencia Africana de Medicamentos: perspectivas de las agencias reguladoras nacionales Ncube BM, Dube A, Ward K.	41

---

## Australia

---

Reguladores farmacéuticos: la puerta giratoria sigue girando Maryanne Demasi, 22 de enero de 2024	41
--	----

---

## Herramientas Útiles

### La EMA lanza dos catálogos de fuentes de datos y estudios con evidencia en el mundo real

Diariofarma, 15 de febrero de 2024

<https://diariofarma.com/2024/02/15/la-ema-lanza-dos-catalogos-de-fuentes-de-datos-y-estudios-con-evidencia-en-mundo-real>

El catálogo de fuentes RWD (*Real World Data* o datos de la práctica clínica) reemplaza la base de datos de recursos ENCePP, mientras que el catálogo de estudios sustituye el registro electrónico de estudios posautorización de la UE

La [EMA](#) y los Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) han lanzado [dos catálogos electrónicos](#) públicos: uno para fuentes de datos de la práctica clínica (del mundo real o RWD) y otro para estudios con datos de la práctica clínica (RWD studies). Ambas herramientas están diseñadas para “ayudar a los reguladores de medicamentos, investigadores y compañías farmacéuticas a identificar las fuentes de datos más adecuadas para abordar preguntas de investigación específicas y respaldar la evaluación de los protocolos y resultados de los estudios. Su objetivo es promover la transparencia, fomentar el uso de buenas prácticas y generar confianza en la investigación basada en datos de la práctica clínica (RWD)”.

El nuevo catálogo de fuentes de datos de la práctica clínica (RWD) mejora y reemplaza la base de datos de recursos ENCePP, un índice coordinado por la EMA de recursos de organizaciones de investigación, redes y fuentes de datos disponibles en los campos de farmacoepidemiología y farmacovigilancia en Europa. El catálogo de estudios amplía y sustituye el registro electrónico de estudios posautorización de la [Unión Europea](#) (*EU PAS Register*).

Como parte de esta iniciativa, se ha renovado el sitio web de ENCePP. Si bien algunas fuentes de datos y todos los centros y redes han migrado a los nuevos catálogos que reemplazan la base de datos de recursos ENCePP, otros contenidos, como la Guía ENCePP sobre estándares metodológicos en farmacoepidemiología y el Código de conducta de ENCePP, permanecerán disponibles en el sitio web renovado de ENCePP.

Los catálogos introducen diversas mejoras respecto a los anteriores. Utilizando principios de datos 'JUSTOS' (Accesibles, Interoperables y Reutilizables), utilizan un conjunto acordado de metadatos para describir y conectar fuentes de datos con estudios. Se basa en la lista de metadatos publicada por el grupo directivo de [Big Data](#) de HMA-EMA en mayo de 2022. Próximamente se publicará una lista revisada.

Además, en los catálogos se han implementado funciones de búsqueda de un conjunto más amplio de metadatos, visualización mejorada, exportación y envío de datos.

La publicación de los catálogos de datos de la práctica clínica (RWD) “acerca la red europea de regulación de medicamentos a una regulación más basada en datos”, asegura la EMA en un comunicado. Mejorar la capacidad de descubrimiento de los datos “es una de las prioridades establecidas en el informe final del Grupo de Trabajo Conjunto de Big Data de HMA-EMA (segunda fase), reflejado en la estrategia de la red de agencias europeas de medicamentos hasta 2025 e implementado a través del plan de trabajo conjunto del Grupo Directivo de Big Data de HMA-EMA. En última instancia, estos avances ayudarán a los [pacientes](#) europeos a recibir mejores medicamentos con mayor rapidez y promoverán el uso seguro y eficaz de los medicamentos disponibles en el mercado”.

La EMA anima a utilizar estos catálogos a todos los titulares de datos, titulares de autorizaciones de comercialización, redes, investigadores e instituciones europeos que estén interesados en que sus datos se utilicen para la regulación de medicamentos o que estén obligados por la política sobre estudios de [seguridad](#) posautorización no intervencionistas.

## Regulación Internacional

### Programa piloto de inspección única de Buenas Prácticas de Manufactura

(*Pilot GMP Single Inspection Program*)

Therapeutics Goods Administration, 20 de febrero de 2024

<https://www.tga.gov.au/news/notices/pilot-gmp-single-inspection-program>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tags: Inspecciones de buenas prácticas de manufactura, inspecciones eficientes, reducir la duplicación de inspecciones, colaboración entre agencias reguladoras, asegurar la calidad de los medicamentos**

Anuncio sobre la puesta en marcha del Programa Piloto de Inspección Única, una estrategia global para las inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura a las fábricas ubicadas en terceros países.

*Health Canada, Therapeutic Goods Administration (TGA de Australia) y Medicines & Healthcare products Regulatory*

Agency (MHRA del Reino Unido), todos miembros del Plan de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S) [1], la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) [2] y el Consorcio por el Acceso [3] han comenzado un plan piloto para poner a prueba un Programa de Inspección Única (*Single Inspection Program* o SIP) de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

El objetivo de este proyecto piloto es establecer una estrategia global y coordinada para las inspecciones de las prácticas correctas de manufactura a los centros de fabricación extranjeros de interés común. Utilizando los recursos que conjuntamente

estas agencias asignan a las inspecciones, cada autoridad ha acordado ampliar el alcance de una inspección para cubrir productos de interés mutuo, siempre que sea posible, reduciendo la necesidad de realizar múltiples inspecciones en el mismo centro.

Esto se basa en el éxito de los acuerdos vigentes de colaboración en materia de buenas prácticas de manufactura y permitirá realizar los procesos de confianza en las inspecciones (*inspection reliance*) de forma más eficiente, reducir la carga reglamentaria para la industria y mejorar la colaboración en la supervisión reglamentaria de las cadenas de suministro global que comparten.

### Qué significa esto para los patrocinadores australianos

- No habrá cambios en los procesos de solicitud de autorización o inspección de las prácticas correctas de fabricación en el extranjero.
- El proyecto piloto se encuentra en las fases preliminares de identificación de centros.

- Si ha solicitado una inspección GMP de un centro de fabricación en el extranjero y el centro ha sido seleccionado para ser incluido en el proyecto piloto, nos pondremos en contacto con usted.
- Se publicará más información sobre el proyecto piloto en el sitio web de la Agencia Australiana y se compartirá con el grupo de trabajo TGA-Industry [4] sobre los GMP a medida que avancen los trabajos.

### Referencias

1. PIC/S. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. <https://picscheme.org/en/picscheme>
2. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) <https://icmra.info/drupal/en>
3. Access Consortium <https://www.tga.gov.au/international-activities/australia-canada-singapore-switzerland-united-kingdom-access-consortium>
4. TGA-Industry Working Group on GMP <https://www.tga.gov.au/about-tga/advisory-bodies-and-committees/tga-industry-working-group-good-manufacturing-practice-gmp-tiwgg>

### Ensayos clínicos: borrador de una guía de la OMS (*Clinical trials: WHO draft guidance*)

*Prescrire International* 2024; 33 (258): 111

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

**Tags:** regulación de los ensayos clínicos, criterios de valoración indirectos, medidas subrogadas, integridad de la ciencia, diseños de estudios clínicos, valor terapéutico

- *Prescrire* participó en una consulta pública organizada por la OMS sobre ensayos clínicos.

En septiembre de 2023, *Prescrire* respondió a una consulta organizada por la OMS acerca del borrador de su guía para ensayos clínicos [1]. En nuestra respuesta, destacamos los aspectos positivos incluidos en el documento, así como ciertos aspectos que no menciona [2].

El borrador de la guía señala el problema del desperdicio en investigación, pero a *Prescrire* le hubiera gustado que la OMS especificara quién debería ser responsable de prevenir la ejecución de estudios mal diseñados o con poco poder estadístico.

*Prescrire* también sugirió abordar otros aspectos importantes en la guía para ayudar a fundamentar la elección entre diferentes opciones de atención médica. En particular, la guía debería:

- Abordar la necesidad de realizar ensayos clínicos comparativos con un tratamiento estándar de beneficio terapéutico demostrado, siempre que exista alguno;

- Abordar las debilidades asociadas al mayor uso de criterios de valoración indirectos que no han demostrado tener una correlación directa con los resultados clínicos, y ensayos clínicos no comparativos: este tipo de datos son insuficientes para generar evidencia clínica significativa;
- Exigir a las autoridades competentes que impongan condiciones estrictas para la presentación de evidencia confiable sobre la eficacia y los efectos adversos de medicamentos que han obtenido permisos de comercialización condicionales: la evidencia debería estar basada en criterios de valoración clínicos relevantes, y presentarse en un plazo aceptable;
- Prevenir que los fabricantes utilicen el estatus de dispositivo médico (DM) o complemento alimenticio para productos que se asemejan a medicamentos (ya que esos estatus proporcionan niveles inferiores de protección al paciente que el estatus de medicamento), al exigir que los ensayos demuestren que su acción no es farmacológica, inmunológica ni metabólica [2].

### Referencias

1. WHO “WHO guidance for best practices for clinical trials. Draft for public consultation” 2023: 54 pages.
2. *Prescrire* Editorial Staff “Feed back form for the public consultation for WHO guidance for global practices for clinical trials” 2023: 2 pages.

**La OGD del CDER y el Programa Piloto de Asesoramiento Científico Paralelo de la EMA para Genéricos Complejos colaboran para mejorar la armonización y la disponibilidad de medicamentos genéricos para los pacientes**  
(*CDER's OGD and EMA's Parallel Scientific Advice Pilot Program for Complex Generics Works to Increase Harmonization and Bring Generic Drugs to Patients*)

Sarah Ibrahim

FDA, 8 de febrero de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/our-perspective/cders-ogd-and-emas-parallel-scientific-advice-pilot-program-complex-generics-works-increase>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tags: regulación de genéricos complejos, armonizar criterios entre FDA y EMA, reducir la redundancia regulatoria, programa de asesoramiento científico, asesorías de las agencias reguladoras, fármacos genéricos**

La oficina de medicamentos genéricos (OGD) del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lanzaron un programa piloto voluntario [1] para facilitar que las discusiones entre los solicitantes de medicamentos genéricos y los dos organismos reguladores se hagan de forma concurrente, con el objetivo final de mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos genéricos más difíciles de desarrollar. Este programa piloto es una ampliación del actual programa de Asesoramiento Científico Paralelo (PSA) de la FDA y la EMA, y se centra en genéricos complejos [2]/"medicamentos híbridos [3] (el término que utiliza la EMA para referirse de forma general a los genéricos complejos).

Avanzar en el desarrollo de medicamentos genéricos complejos es una parte fundamental del objetivo de la FDA de ayudar a los pacientes a acceder a medicamentos genéricos seguros, eficaces y de gran calidad. La industria de los medicamentos genéricos se enfrenta a varios retos, como el aumento de la competencia, la erosión de los precios y la disminución de los márgenes de beneficio, por lo que es menos atractivo para las empresas mantener sus operaciones de medicamentos genéricos. Los medicamentos genéricos complejos pueden ofrecer importantes oportunidades de mercado, con márgenes de beneficio potencialmente más altos, pero los fabricantes pueden tener dificultades para desarrollar estos medicamentos debido a la falta de experiencia, metodologías o evidencia en la que apoyarse.

Dado que se pueden requerir grandes inversiones en investigación y desarrollo, los fabricantes de medicamentos genéricos y las agencias reguladoras que los supervisan tratan de generar más oportunidades para interactuar de forma proactiva durante las primeras fases del desarrollo de fármacos. La interacción temprana con las agencias reguladoras puede mejorar la calidad científica y la validez del plan de desarrollo de un solicitante de un medicamento genérico, y reducir el riesgo de enfrentar obstáculos o sorpresas reguladoras más adelante.

### El programa piloto Asesoramiento científico paralelo (PSA)

El programa piloto PSA se centra en compartir información y perspectivas normativas, y permite que los posibles solicitantes de medicamentos genéricos entablen conversaciones científicas sobre cuestiones clave con ambas agencias simultáneamente durante la fase de desarrollo. En el marco del programa piloto, los solicitantes pueden solicitar una reunión conjunta con la FDA y la EMA para abordar cuestiones científicas

específicas relativas al desarrollo de medicamentos genéricos complejos o medicamentos híbridos.

Esta reunión conjunta ayuda al solicitante a recibir información de ambos organismos reguladores simultáneamente, y a trabajar para recibir la aprobación del medicamento en ambas partes del mundo. También puede ayudar a alinear el pensamiento científico de la FDA y la EMA sobre una solicitud de medicamento en particular, ya que podría haber diferencias en la forma en que las agencias evalúan estos productos bajo sus jurisdicciones.

Tras una reunión PSA, el solicitante debería tener una comprensión más clara de los requisitos reglamentarios de las agencias, las recomendaciones científicas y las áreas en las que las agencias pueden no estar de acuerdo. Al agilizar el proceso regulador, el programa piloto puede ayudar a los solicitantes a evitar la redundancia en la realización de pruebas y, en última instancia, acelerar la entrada del medicamento al mercado.

Los futuros solicitantes de medicamentos genéricos pueden utilizar el programa piloto PSA para determinar si el diseño o diseños de un estudio pueden ser aceptables para ambas agencias reguladoras. Esto incluye recomendaciones sobre estudios comparativos no clínicos y clínicos comparativos que incluyan diseños de estudios de bioequivalencia (BE) innovadores y metodologías como la modelización y la simulación.

Algunos ejemplos de buenos candidatos para el programa PSA son:

1. Propuestas para un único estudio de BE que pueda satisfacer a ambas agencias, especialmente cuando la FDA y la EMA hacen recomendaciones diferentes en sus respectivas guías específicas de producto.
2. Propuestas de acercamientos científicos con datos/información para apoyar el uso de un comparador común en estudios de BE que sean aceptables para ambas agencias.
3. Propuestas para utilizar la modelización y la simulación para mejorar la eficiencia del programa de desarrollo.

### Aprendizajes hasta ahora

Hasta la fecha, se han concedido reuniones PSA a dos solicitantes, que ya han completado el proceso del PSA. En base a la evaluación preliminar del programa, los solicitantes han recomendado a las agencias que aclaren los procedimientos, los plazos y las expectativas del programa, y compartan las mejores prácticas para preparar el paquete de información para las reuniones y la participación. La FDA y la EMA tienen la

intención de poner en práctica estas recomendaciones clave para mejorar aún más el proceso de PSA.

También hemos oído que los posibles solicitantes pueden dudar en unirse al programa piloto PSA por la percepción errónea de que el asesoramiento contradictorio de ambas agencias podría requerir pruebas adicionales, la ausencia de compromisos vinculantes o ejecutables por parte de las agencias podría limitar el valor y el impacto del asesoramiento PSA, y el compartir información confidencial podría comprometer las ventajas competitivas. Sin embargo, esta no ha sido la experiencia de los solicitantes que han participado en el piloto, y estas preocupaciones pueden ser infundadas. Por ejemplo, los solicitantes disponen de salvaguardias para proteger la información confidencial o sujeta a derechos de propiedad, a través de acuerdos de confidencialidad y la supresión de datos sensibles de los documentos públicos.

En general, el programa piloto implantado ofrece un foro único para que ampliar la colaboración global que está demostrando que podría tener potencial a largo plazo, tanto para los reguladores como para los solicitantes. Los solicitantes del programa piloto tienen una mayor comprensión de las diferencias en los procesos y la forma de satisfacer las expectativas entre las dos agencias. El proceso ya ha ayudado a los reguladores a converger en determinar los datos científicos necesarios para abordar retos específicos, reduciendo la necesidad de que un solicitante realice pruebas adicionales. Pensamos que cuantos más solicitantes aprovechen este programa piloto, habrá más oportunidad para ampliar el número de solicitantes de medicamentos genéricos que presenten solicitudes a ambas agencias.

### Próximos pasos

La FDA y la EMA seguirán recibiendo solicitudes de reuniones hasta que las agencias determinen que el número de reuniones PSA que se hayan concluido es suficiente para evaluar el programa piloto. Durante y después del programa piloto, cada agencia continuará evaluando los beneficios y desafíos del programa y determinará los próximos pasos. El programa piloto PSA es una oportunidad importante para que la industria de medicamentos genéricos aproveche los conocimientos y la experiencia de ambas agencias para optimizar el desarrollo global de medicamentos genéricos.

Se anima a los solicitantes de medicamentos genéricos a participar en el programa piloto. La industria puede solicitar reuniones PSA para medicamentos genéricos complejos o medicamentos híbridos enviando una única carta de justificación "Solicitud de PSA" tanto a la EMA en [emainternational@ema.europa.eu](mailto:emainternational@ema.europa.eu) como a la FDA en [preANDAHelp@fda.hhs.gov](mailto:preANDAHelp@fda.hhs.gov)

### Referencias

1. FDA. [Voluntary pilot program](https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fda-ema-parallel-scientific-advice-pilot-program-complex-generic-hybrid-products) <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fda-ema-parallel-scientific-advice-pilot-program-complex-generic-hybrid-products>
2. FDA. Complex Generics News. Up-to-date information on FDA's actions on complex generics <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/complex-generics-news>
3. EMA. Generic and Hybrid Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>

## América Latina

### Países de la región impulsan Escuela Regional de Regulación Sanitaria

Comunicado 44/2024

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 5 de abril de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/paises-de-la-region-impulsan-escuela-regional-de-regulacion-sanitaria?idiom=es>

La ERRS representa un apoyo a las agencias sanitarias nacionales para guiar decisiones mediante la ciencia regulatoria

Es un esfuerzo coordinado con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Unión Europea (UE)

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) presentó durante el Congreso Internacional BioHabana 2024, la Escuela Regional de Regulación Sanitaria (ERRS), iniciativa que representa un ejemplo de integración en la región de las Américas.

En el marco de este encuentro científico y empresarial, autoridades de esta agencia federal destacaron la importancia de tres funciones básicas que los Estados deben asumir en relación con los insumos para la salud: regular para promover el acceso equitativo; proveer insumos seguros, eficaces y de calidad, e informar para disminuir las asimetrías de conocimientos sobre los fármacos.

En respuesta, las autoridades de regulación sanitaria de México, Brasil, Colombia y Cuba impulsan la ERRS, un esfuerzo coordinado con la Unión Europea (UE) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que representa una invaluable herramienta para capacitar a las agencias regulatorias nacionales (ARN) en el desempeño de las funciones propias de un organismo de regulación, fiscalización y control, aplicando la ciencia regulatoria como guía en la toma de decisiones.

Además, su propósito abarca capacitar a los representantes de organismos de integración económica, grupos de consumidores, académicos, delegados de asociaciones regionales de profesionales y otros interesados de todas las subregiones del continente.

Este proyecto forma parte de los esfuerzos de integración promovidos por México, en colaboración con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (Invima) y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed) de la

República de Cuba, con el fin de fortalecer las capacidades regulatorias en la región de las Américas.

Asimismo, Cofepris subrayó que la falta de capacitación continua en ciencias regulatorias y su omisión en la currícula universitaria han derivado en una praxis deficiente en las

funciones regulatorias y de suministro de medicamentos de calidad, eficaces y accesibles para todos.

BioHabana 2024 es un espacio para la construcción de redes de colaboración entre científicos, líderes de opinión, empresarios y representantes de la industria, con el objetivo de fomentar la innovación y promover la cooperación en el ámbito sanitario.

### Brasil. ANVISA publica su plan estratégico 2024-2027 (*Plano Estratégico ANVISA 2024- 2027*)

ANVISA

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/acoeseprogramas/planejamento-estrategico/2024-2027/plano-estrategico> (de libre acceso en portugués)

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) ha publicado sus prioridades para los próximos tres años. En su plan estratégico más reciente, que abarca el periodo 2024-2027, la agencia afirma que tratará de obtener el reconocimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridad incluida en la lista de la OMS, en parte para facilitar el acceso de los fabricantes brasileños a otros mercados.

ANVISA también dijo que quiere adoptar el estándar de Identificación de Medicamentos (*Identification of Medicinal Products* o IDMP), continuar sus esfuerzos para la Identificación

Única de Dispositivos (*Unique Device Identification* o UDI) de dispositivos médicos; y modernizar sus plataformas de datos, entre otros objetivos declarados, varios de los cuales provienen de su plan estratégico 2020-2023.

Entre los objetivos específicos descritos en el nuevo plan figuran facilitar la comercialización de biológicos en un plazo de dos años a partir de su aprobación de su comercialización y aumentar el número de medicamentos biosimilares o innovadores desarrollados en Brasil en un 20%.

### Colombia. Invima y Universidad de Antioquia firman convenio que contempla la producción pública de medicamentos

INVIMA, nota de prensa, 15 de marzo de 2024

<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/comunicados/invima-y-universidad-de-antioquia-firman-convenio-que-contempla-la-produccion-publica-de-medicamentos>

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima y la Universidad de Antioquia firmaron un convenio para aunar esfuerzos con el fin de planear, coordinar y desarrollar acciones de cooperación académica, técnica, investigativa y científica en áreas de interés recíproco con miras al logro de sus fines y el aprovechamiento racional de sus recursos.

#### La alianza contempla:

- Brindar el talento humano, recursos y herramientas técnicas, tecnológicas y científicas requeridas para el desarrollo de las actividades relacionadas con el objeto del convenio de cooperación.
- Aprovechar conjuntamente la capacidad técnica y analítica de los laboratorios de ambas instituciones para la estandarización, validación, verificación y realización de métodos de ensayo y la conceptualización técnica requerida y relacionada con los productos de su competencia.
- Promover las pasantías de estudiantes.

“Este convenio que hoy firmamos con la Universidad de Antioquia contempla la producción pública de medicamentos estratégicos para el país, beneficiando a ambas instituciones a través de los avances en regulación, el intercambio de pasantes y el desarrollo conjunto de proyectos de investigación relacionados con la producción pública y regulación de medicamentos, alimentos y otros productos objeto del trabajo del Invima”, Francisco Rossi, director del Invima.

La alianza permite reafirmar el sustento técnico-científico a la vanguardia del quehacer del Instituto y la vigilancia sanitaria, como eje fundamental de la mejora permanente del estatus sanitario del país. Es así que, es de vital importancia trabajar con proyección hacia el robustecimiento de la economía popular y el desarrollo social y económico del país, alineado con las metas y planes del actual gobierno.

“Un agradecimiento enorme al Invima por confiar en la Universidad de Antioquia. Tenemos en la Universidad, a través de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, la única planta de producción de medicamentos pública del país y, a través de este convenio, la ponemos a disposición de Colombia para atender las necesidades relacionadas con las enfermedades olvidadas. Estos medicamentos que estamos para iniciar producción no tienen ningún interés desde el punto de vista comercial de las grandes productoras de farmacéuticos del mundo. Así es que, es una enorme responsabilidad y una enorme satisfacción que en la Universidad de Antioquia podamos producir estos medicamentos de la mano del Invima y consolidemos una planta que asegure la salud y tratamiento de la gran mayoría de colombianos” Jhon Jairo Arboleda Céspedes, Rector Universidad de Antioquia.

La alianza entre el Invima y la Universidad de Antioquia es el fruto del esfuerzo conjunto institucional y un trabajo articulado en pro del estatus sanitario del país y el crecimiento de la economía nacional, con miras a la modernización del Invima como la agencia sanitaria de Colombia.

## México. COFEPRIS publica su plan de trabajo para 2024

COFEPRIS

[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/886362/Agenda\\_de\\_trabajo2.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/886362/Agenda_de_trabajo2.pdf) (de libre acceso en español)

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México publicó recientemente sus prioridades y su agenda de trabajo para 2024. En un documento publicado el 30 de enero, la COFEPRIS describió sus esfuerzos para promover la certidumbre regulatoria, mejorar la confianza en sus procesos y ampliar la digitalización como estrategia para acelerar las aprobaciones.

COFEPRIS dijo que en 2024 se pondría en marcha la unidad de biosimilares y el comité de desarrollo farmacéutico, los cuales comparten el objetivo de ampliar la manufactura en México. La agencia también prometió perfeccionar las reglas para realizar la

investigación clínica "con el objetivo de lograr que los plazos de tiempo que se requieren sean competitivos".

En el ámbito de los dispositivos médicos, la dependencia declaró su objetivo de alinear aún más sus requisitos de buenas prácticas de manufactura (BPM) con las normas internacionales; tratar de integrarse al Programa Único de Auditoría de Dispositivos Médicos; y eliminar los obstáculos al comercio internacional debido a las diferencias en el etiquetado. En diciembre, COFEPRIS dio a conocer sus nuevas guías detalladas sobre el registro de dispositivos y medicamentos en México.

## México. Cofepris da a conocer estrategia de certidumbre regulatoria para medicamentos biosimilares

Comunicado 17/2024

COFEPRIS, 9 de febrero de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-da-a-conocer-estrategia-de-certidumbre-regulatoria-para-medicamentos-biosimilares?idiom=es>

- Establecerá marco institucional robusto, alineado a estándares internacionales, que brinde certidumbre regulatoria y garantice calidad, seguridad y eficacia
- Esta autoridad sanitaria busca proponer la creación del Consejo para el Desarrollo Farmacéutico Nacional

El titular de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), Alejandro Svarch Pérez, presentó la Estrategia de Certidumbre Regulatoria para el Sector Farmacéutico: Biosimilares, que tiene por objetivo consolidar un marco regulatorio y operativo que respalde y fortalezca la producción y desarrollo de medicamentos biotecnológicos biosimilares.

Este esfuerzo contempla un plan de trabajo de cuatro años, con acciones inmediatas, y a corto y mediano plazo, considerando todo el ciclo de vida del producto farmacéutico.

Con ello, explicó, se logrará el impulso, asesoramiento y fortalecimiento de la producción nacional de medicamentos biosimilares e innovadores, para lo cual es necesario establecer políticas públicas enfocadas que fomenten la industria local de biotecnológicos, teniendo en cuenta tres aspectos clave:

“Primero, impulsar el desarrollo de medicamentos biotecnológicos biocomparables, que deriven en alternativas terapéuticas elaboradas por y para el pueblo de México, contribuyendo así a la autosuficiencia tecnológica. Segundo, establecer un marco institucional y regulatorio robusto, alineado a estándares internacionales, que proporcione certidumbre regulatoria a los fabricantes establecidos en México y garantice la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos. Y tercero, fomentar la capacidad de la industria, mediante estrategias específicas de acompañamiento regulatorio en todas las fases de investigación y producción del producto farmacéutico.”

El plan de trabajo para poner en marcha esta estrategia de certidumbre regulatoria incluye la creación de un grupo específico dentro del Comité de Buenas Prácticas Regulatorias, así como la Unidad Especializada en Medicamentos Biotecnológicos Biosimilares (UEBio), conformada por un equipo interdisciplinario con personal experto de Cofepris, que será clave para agilizar la mejora regulatoria y supervisar los medicamentos biocomparables, acabando con la fragmentación actual de procesos.

Además, se evalúa la formación de un Comité de Desarrollo Farmacéutico para Medicamentos Biotecnológicos Biosimilares (Codebio), conformado por especialistas nacionales y regionales, cuyas funciones de orientación, acompañamiento regulatorio y fomento de un ecosistema propicio para el desarrollo de medicamentos biotecnológicos, coadyuvarán al impulso de la fabricación dentro del territorio nacional.

Ambas unidades comenzarán a operar a principios del segundo trimestre de 2024 en fase piloto, para después ser integrados en las reglamentaciones regentes en Cofepris.

Asimismo, Svarch Pérez anunció que se busca proponer la creación del Consejo para el Desarrollo Farmacéutico Nacional, con la participación de diferentes sectores del gobierno, cuya finalidad será impulsar proyectos científicos en beneficio de nuestro país.

Este organismo buscará incentivar que las universidades o institutos de investigación de México integren cursos específicos enfocados al desarrollo de biotecnología con fines farmacéuticos.

La directora de la Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapéuticos (Udibi) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Sonia Mayra Pérez Tapia, apuntó que el acceso a medicamentos biotecnológicos se ha visto restringido principalmente debido a sus altos costos y a una excesiva protección intelectual a los productos y sus aplicaciones, por lo que brindar certidumbre

regulatoria al desarrollo de biosimilares es fundamental para que puedan llegar a las personas que más los necesitan.

“Los biosimilares son medicamentos biotecnológicos que son comparados contra un medicamento de referencia. Esta comparación tiene que darse de manera exhaustiva, por lo que necesita un marco regulatorio certero, claro, dinámico, moderno y ágil que asegure su calidad, eficacia y seguridad, pero que también favorezca la accesibilidad de estos productos a la población.”

El evento contó con la participación del comisionado de Fomento Sanitario de Cofepris, Pablo Quiroga Adame; el director general de Impulso Económico Global de la Secretaría de Relaciones Exteriores (SRE), Luis Rodrigo Morales Castillo; el presidente del Consejo Farmacéutico Mexicano, Jaime López de Silanes; el presidente de la Asociación Mexicana de Laboratorios Farmacéuticos, Luis Verduzco Koloffon; y el presidente de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, Augusto Muench Castañeda.

### México. Cofepris plantea dar registro a productos ya autorizados por agencias como la OMS

Ángeles Cruz Martínez

La Jornada, 20 de febrero de 2024

<https://www.jornada.com.mx/noticia/2024/02/20/sociedad/cofepris-plantea-dar-registro-a-productos-ya-autorizados-por-agencias-como-la-oms-3951>

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) presentó un proyecto de acuerdo con el que busca formalizar el otorgamiento de registros de medicamentos y dispositivos cuando ya han sido autorizados por otras agencias sanitarias de referencia o por el programa de precalificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Asimismo, plantea que se permita la importación de insumos aunque carezcan del registro sanitario pero sean necesarios para la correcta y oportuna prestación de servicios de salud.

El proyecto de acuerdo se encuentra en consulta en la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (Cofemer) y ha recibido críticas de la industria farmacéutica al pretender permitir la importación de productos sin registro, lo cual dejaría de garantizar la protección de los derechos de propiedad industrial.

En un oficio, la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF) señaló que el documento carece de alguna disposición que evite la entrada de medicinas cuya fórmula pudiera estar protegida por una patente, lo cual es parte del proceso que de manera regular se lleva a cabo en la Cofepris cuando se presenta una solicitud de registro sanitario.

Tampoco indica si habrá en el país alguna oficina o representación legal del vendedor, en caso de que se presentara algún problema con el uso de tales productos.

Por su parte, Juan de Villafranca, presidente ejecutivo de la Asociación Mexicana de Laboratorios Farmacéuticos (Amelaf), aseguró que de ingresar medicamentos sin que hayan pasado el trámite de autorización para su venta en el país, no se garantiza

el piso parejo para los fabricantes nacionales que están obligados a cumplir con todos los requisitos que establece la Cofepris para poder comercializar sus productos en territorio nacional.

Respecto de la aprobación de registros sanitarios mediante el reconocimiento de equivalencias con agencias reguladoras de referencia o la OMS, el proyecto de acuerdo plantea que aplicará para moléculas nuevas que, aun existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México, así como para medicamentos que no haya en el mercado nacional y contengan la combinación de dos o más fármacos.

La medida también será para medicamentos genéricos, biotecnológicos innovadores, biocomparables y dispositivos médicos.

En el proyecto, la Cofepris establece que los insumos para los que se soliciten registros sanitarios deben tener características esenciales idénticas a las autorizadas por la Autoridad Reguladora de Referencia. Advierte que revisará que esto se cumpla.

Los registros no serán liberados por Cofepris si se identifica que existe un cambio en la calidad, el sitio de fabricación o acondicionamiento primario del medicamento con respecto a los aprobados por la autoridad regulatoria de referencia, o si se requieren sitios de fabricación adicionales, señala el documento.

Sobre los registros sanitarios a insumos aprobados por agencias de referencia o la OMS, la AMIIF propuso que requisitos y procedimientos de evaluación sean públicos.

### México. Cofepris establece agenda de trabajo con Instituto de Tecnología de Inmunobiológicos de la Fundación Fiocruz de Brasil

Comunicado 25/2024

COFEPRIS, 26 de febrero de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-establece-agenda-de-trabajo-con-instituto-de-tecnologia-de-inmunobiologicos-de-la-fundacion-fiocruz-de-brasil?idiom=es>

- La agenda contempla cuatro ejes para fomentar el trabajo colaborativo y el reconocimiento de Cofepris a biológicos y dispositivos médicos fabricados en Brasil

- Incluye cooperación en materia de capacitación a través de la Escuela Regional de Regulación Sanitaria (ERRS)

En el marco de la Reunión de Cancilleres del Grupo de los Veinte (G20), en Brasil, el titular de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), Alejandro Svarch Pérez, se reunió con directivos del Instituto de Tecnología de Inmunobiológicos (Bio-Manguinhos), perteneciente a la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), institución pública dedicada a la investigación y desarrollo de tecnología para la salud, y referente para la salud pública en el mundo.

Con Bio-Manguinhos, uno de los mayores productores públicos de vacunas en América Latina, Cofepris estableció una agenda de trabajo conjunta para facilitar el acceso a insumos para la salud de tecnología brasileña, tales como inmunobiológicos, vacunas, kits para diagnóstico y biofármacos.

La agenda incluye amplia coordinación con la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa, por sus siglas en portugués), institución homóloga a Cofepris en Brasil, y se basa en cuatro ejes de acción para fomentar el trabajo colaborativo y el reconocimiento de la agencia sanitaria mexicana a productos biológicos y dispositivos médicos fabricados en Brasil:

1. Articulación de las cadenas productivas de medicamentos y vacunas, y emisión de la guía de mejores prácticas de regulación (GMP) por parte de Cofepris a la nueva planta de Bio-Manguinhos, en Santa Cruz.
2. Fomento de la ampliación terapéutica, facilitación de la autorización y acceso de insumos para la salud fabricados por Bio-Manguinhos en México y los más de 20 países que reconocen como propias las autorizaciones de la autoridad mexicana.

**México. Fomentar la investigación clínica es prioridad:  
Cofepris establece plan de trabajo para las Unidades de Intercambiabilidad en México**

Comunicado de prensa 34/2024

COFEPRIS, 8 de marzo de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/fomentar-la-investigacion-clinica-es-prioridad-cofepris-establece-plan-de-trabajo-para-las-unidades-de-intercambiabilidad-en-mexico?idiom=es>

- Se alinearán criterios para optimizar el proceso de evaluación de los protocolos de intercambiabilidad y estudios de bioequivalencia
- Se proveen soluciones para evitar las prevenciones más frecuentes
- Serán vigentes las solicitudes presentadas en tiempo por unidades de biodisponibilidad y/o bioequivalencia que aún no cuenten con resolución
- Las pruebas de intercambiabilidad garantizan calidad y eficacia en los genéricos

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), en cumplimiento del fomento a la investigación clínica, y con el compromiso de garantizar el acceso a medicamentos genéricos y biosimilares eficaces en el país, presenta un plan de acción para fortalecer el ecosistema de Unidades de Intercambiabilidad.

3. Promoción de la investigación clínica a través de Digipris, nueva plataforma digital de ensayos clínicos de Cofepris.
4. Cooperación sur-sur en materia de capacitación a través de la Escuela Regional de Regulación Sanitaria (ERRS), proyecto coordinado e impulsado en conjunto con la Organización Panamericana para la Salud (OPS) y el curso de producción de vacunas de Fiocruz.

Esta nueva vinculación con la institución pública brasileña representa un hito para Cofepris, y la convierte en autoridad referente debido al reconocimiento internacional de su calidad y de las membresías internacionales que la avalan, como la de armonización de los requerimientos técnicos de productos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés) y el Programa de Auditoría Única de Dispositivos Médicos (MDSAP, por sus siglas en inglés).

Como parte de la misma agenda, se realizó una reunión de trabajo con la representante de la OPS/OMS en Brasil, Socorro Gross y su equipo, quienes acompañarán los acuerdos establecidos entre las instituciones mexicanas y brasileñas. En esta reunión estuvieron presentes la directora de Asuntos Internacionales de Cofepris, Amina Hayat Achaibou Tarigh, y el director de Operaciones de esta agencia reguladora, Alexandro Molina Gasman.

Durante su participación en la Reunión de Cancilleres del Grupo de los Veinte (G20), Alejandro Svarch destacó las acciones impulsadas por Cofepris para afianzar la cooperación regional en América Latina y el Caribe, y alcanzar la convergencia y armonización regulatoria.

Este plan fue desarrollado en la reciente mesa de trabajo con las Unidades de Bioequivalencia, con el objetivo de identificar áreas de mejora operativa y regulatoria. La estrategia de alineación de criterios optimizará la evaluación de los protocolos de intercambiabilidad y estudios de bioequivalencia, ofreciendo soluciones para evitar la emisión de las prevenciones más frecuentes o recurrentes.

A partir de una comunicación transparente y ejercicios de retroalimentación con las industrias reguladas, se implementarán ajustes a la plataforma Digipris: Investigación y Ensayos Clínicos, con el propósito de incluir secciones específicas para este tipo de investigaciones y ampliar el acceso a medicamentos genéricos y biosimilares seguros, eficaces y de calidad.

El plan de acción también contempla la emisión de nuevos lineamientos para establecer los requisitos para el reconocimiento y la selección de los medicamentos de referencia. En el caso de medicamentos que no se comercialicen en México, se permitirá el uso de otro fármaco de referencia reconocido a

nivel internacional, siempre y cuando esté en el protocolo autorizado por esta autoridad sanitaria.

Un objetivo fundamental en esta estrategia es la transparencia en los dictámenes sanitarios. Con este fin, se publicarán guías que contienen formatos de preevaluación y autoverificación, junto con una guía para la obtención y prórroga de la licencia de Unidad de Bioequivalencia. Estas herramientas proporcionarán al sector regulado los elementos requeridos para operar de conformidad con la regulación sanitaria vigente.

Reconociendo la urgencia de tomar las decisiones regulatorias en este asunto, Cofepris propone un diálogo estrecho con las autoridades y las industrias involucradas para establecer reglas y lineamientos que aborden los futuros desafíos de la investigación.

Se reitera que las solicitudes presentadas a tiempo por unidades de biodisponibilidad y/o bioequivalencia para realizar estudios de intercambiabilidad de medicamentos y de bio comparabilidad de biotecnológicos, que aún no cuenten con resolución, mantendrán su vigencia hasta que se emita dicha resolución. Las

autorizaciones emitidas no se cancelarán o revocarán a menos que exista un documento emitido por esta autoridad que cancele o aplique una medida de seguridad a la autorización de las unidades.

Asimismo, se implementarán programas de educación continua a través de convenios de colaboración con centros de investigación, universidades y otros espacios con expertos en evaluación técnica. Estas acciones permitirán diseñar e impartir capacitaciones para el personal de Cofepris, con el propósito de potenciar su capacidad de verificación y emitir dictámenes sanitarios.

Con estas iniciativas, Cofepris reafirma su compromiso de garantizar el acceso a medicamentos, al promover políticas de genéricos y progresar en el desarrollo de pruebas de intercambiabilidad.

Esta agencia reguladora avanza en la implementación de medidas orientadas a ampliar la oferta terapéutica en el país, con el objetivo de mejorar el acceso a insumos para la salud, en sintonía con las necesidades del sector regulado.

### **México. Marina y Cofepris impulsan el Sistema Integral de Sustancias que permite el control y vigilancia de sustancias reguladas**

Comunicado conjunto

*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 27 de marzo de 2024*

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/marina-y-cofepris-impulsan-el-sistema-integral-de-sustancias-que-permite-el-control-y-vigilancia-de-sustancias-reguladas-361041?idiom=es>

La plataforma garantiza transparencia y trazabilidad en trámites de precursores químicos, productos esenciales, estupefacientes y psicotrópicos para evitar el desvío de estas sustancias para fines ilícitos

La Secretaría de Marina hizo entrega formal del Sistema Integral de Sustancias (SISUS) a la Secretaría de Salud (SSA), a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), plataforma que tiene el objetivo de que las personas físicas o morales que realicen cualquier actividad regulada por la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos, se encuentren en posibilidad de dar cumplimiento a esta ley.

A través del SISUS, los usuarios pueden realizar trámites en línea como registro de movimientos en libros de control, avisos de desvío de sustancias reguladas, entre otros, obteniendo respuestas digitales, con lo que se evitará el contacto con servidores públicos, a fin de combatir la corrupción y el tráfico de influencias. Asimismo, incorpora las funciones de accesibilidad, tales como redacción en voz alta, cambio de contraste y personalización del tamaño de letra, con el propósito de ser una plataforma inclusiva y vanguardista.

Esta herramienta contribuirá a prevenir desvíos de las sustancias reguladas hacia fines ilícitos, al monitorear, rastrear y dar trazabilidad a la comercialización y transformación de las

sustancias químicas clasificadas como estupefacientes, psicotrópicos, precursores químicos y productos químicos esenciales; desde su arribo al país, hasta su destino final.

Lo anterior, se llevó a cabo en el marco de las bases de colaboración entre las citadas instituciones, para el control y vigilancia sanitaria en materia de estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan, así como químicos esenciales y precursores químicos.

Es importante mencionar que, en el Sistema Integral de Sustancias a la fecha se han gestionado 977 trámites de registro, de los cuales 201 corresponden a empresas, 199 a representantes legales, 299 a responsables sanitarios y 348 a establecimientos. Además, tiene previsto que para finales de este mes se encuentre completamente operativo, a fin de facilitar el cumplimiento de la ley por parte de la industria regulada.

Asimismo, se dio a conocer que en próximas fechas la plataforma será presentada ante organizaciones y autoridades en Estados Unidos.

Con estas acciones, la Secretaría de Marina y Cofepris, en coordinación con otras instituciones, refrendan su compromiso de velar por el bienestar y la seguridad del pueblo mexicano, contribuyendo a la lucha contra la elaboración de estupefacientes.

## México. Inicia operaciones Comisión Intersecretarial de Laboratorios de Seguridad Nacional

Secretaría de Marina, 12 de abril de 2024

<https://www.gob.mx/semar/prensa/inicia-operaciones-comision-intersecretarial-de-laboratorios-de-seguridad-nacional-362020?idiom=es>

- Agrupa los laboratorios: Nacional de Referencia de Cofepris, Agencia Nacional de Aduanas de México y Farmacología y Toxicología de Marina
- Contribuye a combatir el tráfico ilegal de precursores químicos y drogas sintéticas
- Se creó por decreto presidencial el 22 de marzo
- Se suma a la plataforma del Sistema Integral de Sustancias

Autoridades del gobierno federal oficializaron hoy la designación como Laboratorio de Seguridad Nacional al Laboratorio Nacional de Referencia de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), con lo que se suma a la plataforma del Sistema Integral de Sustancias.

De esta forma, los laboratorios homólogos de la Secretaría de Marina-Armada de México (Semar) y de la Agencia Nacional de Aduanas de México (ANAM) conforman un frente común para atender con mayor eficacia el desafío que representa el tráfico ilícito de precursores esenciales y sustancias químicas de uso dual para la elaboración de drogas sintéticas.

Lo anterior es parte de las acciones establecidas en el decreto presidencial del 22 de marzo <https://bit.ly/49ybguf>, que da sustento a la creación de la Comisión Intersecretarial de Laboratorios de Seguridad Nacional, para el trabajo coordinado entre Cofepris, Semar y ANAM, teniendo como pilares la seguridad nacional y la protección a la salud.

Al respecto, el secretario de Salud sostuvo que la transformación estructural de las instituciones que se rigen por la protección de la integridad y la salud de la población no se logra con acciones aisladas, individuales y desde una perspectiva institucional. Subrayó que se requiere un enfoque integral para alcanzar un mismo fin: servir y proteger a la población de las amenazas y riesgos.

Añadió que la creación de la Comisión Intersecretarial de Laboratorios de Seguridad Nacional obedece al desafío que

implica el tráfico ilícito de precursores esenciales y sustancias químicas de uso dual para la elaboración de drogas sintéticas.

Destacó que, en esta lucha sin cuartel, la suma de conocimientos técnicos y científicos para analizar medicamentos, vacunas y sustancias de difícil identificación contribuirá a avanzar en la lucha contra el tráfico ilícito de psicotrópicos.

Al respecto, el secretario de Marina resaltó que “con el fin de unir voluntades para la protección de la salud y la seguridad de nuestro querido México, hoy somos testigos de una muestra de esta unión interinstitucional y de los trabajos en conjunto que sientan significativamente precedentes en materia, desde luego de seguridad nacional y precisamente en materia de salud”.

Destacó que al conferir dicho carácter de designación a los laboratorios de Cofepris, ANAM y Laboratorio de Marina, además de proporcionarles el blindaje necesario ante el nivel de importancia de sus actividades, se contribuye también a la salvaguarda, integridad, estabilidad y permanencia del Estado mexicano; se trata de una condición imprescindible para estos laboratorios que se suman a las acciones establecidas cuyo fin es negar los espacios a los trasgresores de la ley.

El titular de Cofepris puntualizó que el reconocimiento al Laboratorio Nacional de Referencia significa sentar las bases de acciones intersectoriales enfocadas en protocolos estandarizados, intercambio de información y capacitación continua.

Asimismo, contribuye a fortalecer la implementación de acciones encaminadas al control y vigilancia de operaciones de importación y exportación de precursores, productos químicos esenciales y sustancias químicas de uso dual.

Con casi 100 años de creación, y junto con la Red de Laboratorios de Salud Pública en las 32 entidades del país, el Laboratorio Nacional de Referencia ha elaborado más de 460 mil determinaciones analíticas y desarrollado más de 420 metodologías de análisis de productos como vacunas y medicamentos, dijo.

## Panamá fortalece sistema de farmacovigilancia con su integración a herramientas internacionales

Ministerio de la Presidencia, 11 de abril de 2024

<https://www.presidencia.gob.pa/Noticias/Panama-fortalece-sistema-de-farmacovigilancia-con-su-integracion-a-herramientas-internacionales#>

- Panamá y Costa Rica lideran la implementación regional de las buenas prácticas en la farmacovigilancia y la estandarización de los manuales de uso a través de sistemas utilizados en unos 112 países.
- La puesta en marcha de esta herramienta es parte de las acciones para robustecer estos controles en nuestro país.

A través de la Dirección de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud, Panamá presentó a profesionales de la salud interesados en la adopción de estándares internacionales y que están vinculados con unidades de farmacovigilancia de la industria farmacéutica, las funcionalidades de la actualización del sistema regional de farmacovigilancia.

Se trata de la puesta en práctica de las funcionalidades operativas de los diccionarios WHODrug Global y MedDRA (Medical

Dictionary for Regulatory Activities), que permite que los países miembros accedan en línea en tiempo real al Sistema Regional de Notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y vacunas de uso humano.

El WHODrug Global es el diccionario de medicamentos que facilita la identificación e intercambio de información de los medicamentos registrados y que se encuentran en el mercado.

Todo este sistema se coordina desde el Centro de la Seguridad de los Medicamentos (UMC, por sus siglas en inglés), que es el centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) responsable del Programa Mundial de Monitoreo de Medicamentos, y a nivel regional se maneja bajo la coordinación del Sistema de Integración Centroamericana y República Dominicana (SICA), y su Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA).

Esta es una de las acciones de fortalecimiento de las actividades nacionales y regionales de farmacovigilancia, paralelo a la ampliación de la normativa vigente en Panamá, que es una ley robusta, moderna y actualizada en cuanto a la adquisición de medicamentos y la farmacovigilancia, así como la aplicación de buenas prácticas.

El intercambio de información, a través de este sistema, se utiliza en unos 112 países, entre estos Japón, Argentina, Corea del Sur, México, Brasil, Colombia, Ecuador, Uruguay y Perú.

Presidieron la reunión informativa Elvia Lau, directora de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud de Panamá; Marielos Campos, directora de Integración de Salud de la Secretaría Ejecutiva de COMISCA/SICA; y Peter Hjelmström, director de la UMC

### **DINAVISA (Paraguay) firmó un convenio sin precedentes con ANVISA.**

*Vigilancia Sanitaria*, 21 de marzo de 2024

<https://dinavisa.gov.py/dinavisa-firmo-un-convenio-sin-precedentes-con-anvisa/>

La Firma del Memorándum de Entendimiento entre la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria/(ANVISA) de la República Federativa del Brasil y la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), el mismo se realizó el jueves 21 de marzo del 2024 en Asunción.

Este convenio representa una alianza sin precedentes, establecerá una estructura para el intercambio de información entre ANVISA y DINAVISA, fortaleciendo la comunicación entre las agencias reguladoras, con el fin de facilitar y promover el acceso a productos seguros, eficaces y de calidad en el Brasil y en el Paraguay.

Este Memorándum de Entendimiento, se aplica al intercambio de información dentro de los límites decididos conjuntamente por las Partes y abarca toda la actividad regulatoria de ambas Partes. La comunicación entre las Partes tendrá por objeto facilitar el intercambio de información sobre la regulación de los productos médicos, incluidas: políticas, directrices, normas, pruebas de laboratorio, evaluación previa al mercado, vigilancia posterior al

mercado, cumplimiento normativo, buenas prácticas de fabricación, evaluación de ensayos clínicos, etc. El intercambio de información entre las Partes también incluye productos domisanitarios, suplementos dietarios y productos del tabaco.

El Director Nacional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, MSc.Q.F Jorge Iliou, señaló: “Este documento que firmamos hoy materializa el esfuerzo de instituciones y personas dispuestas a colaborar y trabajar de manera articulada, optimizando los esfuerzos de todos. Considero que espacios como estos crean un tipo de diálogo insustituible, y la construcción de relaciones pluridimensionales”.

“Estamos transitando nuevos escenarios, complejos y demandantes, con nuevas necesidades, aprendiendo nuevas dinámicas regulatorias y enfrentando nuevos desafíos, y el camino de la cooperación, de las alianzas estratégicas, de la construcción colectiva de decisiones relevantes, de la convergencia, de la confianza, del reliance y de la inteligencia regulatoria nos acercará al objetivo”.

### **Perú. Ministerio de Salud y USP de Estados Unidos trabajan en mejora de acceso a medicamentos de calidad**

*Digemid, Nota de Prensa*, 20 de marzo de 2024

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/notas/2024/ministerio-de-salud-y-usp-de-estados-unidos-trabajan-en-mejora-de-acceso-a-medicamentos-de-calidad/>

Con el fin de contribuir a mejorar el acceso a los productos farmacéuticos de calidad en beneficio de la salud de los peruanos, el Ministerio de Salud (Minsa) y la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP) firmaron un Memorándum de Entendimiento, promoviendo actividades de cooperación y capacitación, gestionado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid).

La USP es una organización científica independiente sin ánimo de lucro enfocada en generar confianza en el suministro de medicamentos seguros y de calidad, a través de rigurosos estándares que se establecen para ayudar a proteger la seguridad

de los pacientes y a mejorar la salud de las personas en todo el mundo.

Para el presente año, en el marco del Memorándum de Entendimiento, se ha elaborado un plan de trabajo, que establece una estrecha colaboración entre ambas partes, poniendo énfasis entre otras actividades, el intercambio de experiencias en grupos de trabajo sobre cannabis y estándares de referencia, cursos de entrenamiento, conferencias, promoción de programas de pasantías, visitas técnicas, capacitación in situ mediante talleres, para profesionales de la Digemid.

En virtud de la cooperación de la USP, desde el año 2023 ha venido brindando a la Digemid, acceso gratuito a los compendios de la Farmacopea de los Estados Unidos–Formulario Nacional (USP–NF) en su versión electrónica. Asimismo, a través de la plataforma “USP Education”, profesionales de la Dirección de

Productos Farmacéuticos y de la Dirección de Inspección y Certificación, participaron en cursos de fortalecimiento de competencias y una reunión técnica internacional con la participación de científicos de la USP, en agosto del 2023.

### República Dominicana. DIGEMAPS y el MSP presentan actualización Cuadro Básico de Medicamentos Esenciales 2024

*El Caribe*, 18 de abril de 2024

<https://www.elcaribe.com.do/panorama/salud/digemaps-y-el-msp-presentan-actualizacion-cuadro-basico-de-medicamentos-esenciales-2024/>

La [Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios](#) (DIGEMAPS) y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social lanzaron la actualización del Cuadro Básico de Medicamentos Esenciales, lo que marca un hito significativo en la búsqueda de mejora de la atención médica en la República Dominicana.

Con esta nueva versión revisada y validada, la lista del Cuadro Básico de Medicamentos Esenciales en el país, pasa de 797 en 2018 y se amplía a 871 en este 2024, lo que constituye una inclusión de 74 nuevos medicamentos. Asimismo, los principios activos pasan de 465 a 506, lo que ayudará al acceso equitativo y oportuno de tratamientos médicos, destacándose con este logro el sólido compromiso en proporcionar procedimientos seguros y eficaces para toda la población.

“Esta actualización representa una estrategia integral para cumplir con los objetivos de la Política Farmacológica Nacional. Más allá de la expansión de la oferta, buscamos activamente mejorar la adquisición, el suministro, el financiamiento a través de la seguridad social, la prescripción, el manejo de donaciones, la educación sanitaria y la educación proporcionada a los profesionales del sector”, dijo Leandro Villanueva, director general de la DIGEMAPS.

El funcionario también agregó que El CBME 2024 representa un avance significativo para garantizar el acceso universal a medicamentos seguros y efectivos; un compromiso arraigado del presidente Luis Abinader con la mejora continua de la atención médica.

Así mismo el ministro de Salud Dr. Víctor Atallah puntualizó “Que esta renovación del cuadro refuerza nuestra determinación de estar a la vanguardia en la prestación de servicios de salud equitativos, universales y de calidad. Reconocemos que la salud es un derecho fundamental y como tal procuramos siempre que la inclusión de cada medicamento y tratamiento vaya en consonancia con este principio”.

Por otro lado, la Dra. Rebecca Fertziger directora de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) destacó el respaldo a esta tercera revisión del CBME y la validación de los productos del Cuadro Básico.

“Reiteramos nuestro compromiso inquebrantable de seguir colaborando con el gobierno de la República Dominicana para mejorar la gestión de toda la cadena de suministro”.

La actividad contó con la presencia del Ministro de Salud Pública y Asistencia Social, doctor Víctor Atallah, la señora Rebecca Fertziger, directora de la Oficina de la USAID en República Dominicana, el Ing. Adolfo Pérez Director General de [PROMESECAL](#), el Dr. Jesús Feris Iglesias Superintendente de Salud y Riesgos Laborales, SISALRIL, del Dr. Omar García Director de Medicamentos del SNS, así como representantes de la industria farmacéutica, academias, asociaciones, instituciones públicas y privadas y organismos internacionales.

La actualización del CBME se basó en las más recientes directrices internacionales, consultando la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la organización Mundial de la Salud (OMS), así como la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales para Pediatría y el Reporte de Comité de Expertos para la Selección e inclusión de Medicamentos en el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La DIGEMAPS también se apoyó en las normas y guías de prácticas clínicas nacionales, así como en las recomendaciones de agencias destacadas como UNFPS y UNICEF.

La institución se acogió a criterios rigurosos para la selección de medicamentos que abordaron diversas dimensiones como el perfil de enfermedades prevalentes, características demográficas genéticas y ambientales, eficacia, seguridad y costos.

## Europa y el Reino Unido

**Beneficios añadidos e ingresos que aportan los fármacos oncológicos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento entre 1995 y 2020: estudio retrospectivo de cohortes** (*Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study*)

Brinkhuis F, Goettsch W G, Mantel-Teeuwisse A K, Bloem L T.

BMJ 2024; 384 :e077391 doi:10.1136/bmj-2023-077391 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

**Tags:** aportes de los oncológicos, falta de innovación en oncología, costes de I+D en oncología, precios de oncológicos

### Resumen

**Objetivos.** Evaluar los beneficios e ingresos que aportan los fármacos oncológicos, explorar su asociación e investigar las potenciales discrepancias entre el beneficio que añaden y los ingresos que generan según la vía de aprobación de medicamentos que se utilizó para que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permitiera su comercialización.

**Diseño** Estudio retrospectivo de cohortes.

**Contexto.** Fármacos oncológicos e indicaciones aprobadas por la EMA entre 1995 y 2020.

**Principales medidas de resultado.** El beneficio añadido se evaluó mediante las calificaciones que han publicado siete organizaciones: agencias de evaluación de tecnologías de salud de EE UU, Francia, Alemania e Italia, dos sociedades de oncología médica y un boletín de medicamentos. Todas las calificaciones obtenidas se recategorizaron utilizando una escala de clasificación de cuatro puntos para indicar si el beneficio añadido era negativo o no cuantificable, menor, sustancial o mayor. Los datos sobre ingresos se extrajeron de informes financieros de acceso público y se compararon con el costo estimado de la investigación y el desarrollo (I+D) de cada producto que se han publicado. Por último, se evaluó la asociación entre el beneficio añadido y los ingresos. Todos los análisis se realizaron para la cohorte global del estudio y para los subgrupos basados en la vía de aprobación de la EMA: autorización de comercialización estándar, autorización de comercialización condicional y autorización en circunstancias excepcionales.

**Resultados.** Al menos una organización había evaluado el beneficio añadido de 131 medicamentos oncológicos para 166 indicaciones dentro del plazo requerido, arrojando un total de 458 valoraciones de beneficio añadido; 189 (41%) fueron negativas o no cuantificables. El tiempo medio para compensar la mediana de los costes de I+D (US\$684 millones de dólares, £535 millones, €602 millones, ajustados a valores de 2020) fue de tres años; 50 de 55 (91%) medicamentos recuperaron estos costes en un plazo de ocho años. Los fármacos con mayor índice de beneficio añadido generaron, por lo general, mayores ingresos. Las calificaciones negativas o no cuantificables de beneficios añadidos fueron más frecuentes para las autorizaciones de comercialización condicionales y las autorizaciones en circunstancias excepcionales que para las autorizaciones de comercialización estándar (riesgo relativo 1,53; intervalo de confianza del 95%: 1,23 a 1,89). Las autorizaciones de comercialización condicionales generaron menos ingresos y tardaron más en recuperar los costes de I+D que las autorizaciones de comercialización estándar (cuatro años frente a tres).

**Conclusiones.** Aunque los ingresos parecen estar en consonancia con el beneficio que añaden, la mayoría de los medicamentos oncológicos recuperan los costes de I+D en pocos años a pesar de aportar poco beneficio añadido. Esto es especialmente cierto en el caso de los fármacos aprobados mediante autorizaciones de comercialización condicionales, que intrínsecamente parecen carecer de evidencia exhaustiva. Los responsables políticos deberían evaluar si los incentivos normativos y de reembolso vigentes promueven eficazmente el desarrollo de fármacos más eficaces para los pacientes con mayores necesidades.

**El TJUE anula la negativa de la EMA a autorizar 'Hopveus' contra el alcoholismo por conflicto de intereses de un evaluador**  
S. Valle

*Correo Farmacéutico*, 14 e marzo de 2024

<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/tjue-anula-negativa-ema-autorizar-hopveus-alcoholismo-conflicto-intereses-evaluador.html>

Un miembro del grupo de expertos constituido 'ad hoc' para evaluar 'Hopveus', el fármaco de D&A Pharma contra el alcoholismo, tenía "conflicto de intereses", dice el TJUE.

No es la primera vez -[acuérdense del proceso abierto por PharmaMar contra la Agencia Europea de Medicamentos \(EMA\) por la negativa a su huérfano Aplidin](#)- que un laboratorio acusa a la EMA de falta de imparcialidad de uno de los miembros que han participado en la autorización de un fármaco que ha sido rechazado.

El Tribunal de Justicia de la Unión Europea ha dictado sentencia sobre el último conflicto relacionado con esa falta de imparcialidad que ha iniciado por el laboratorio D&A Pharma ante la negativa de la EMA a la comercialización de Hopveus, un medicamento a base de oxibato de sodio, indicado para controlar la adicción al alcohol.

Tras la primera negativa a la autorización de Hopveus del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que forma parte de la EMA, D&A Pharma solicitó un reexamen, para el que proponía una revisión de las indicaciones terapéuticas del

medicamento, así como la convocatoria de un grupo científico consultivo de psiquiatría.

### Una Segunda Evaluación

El Comité de la EMA revaluó el medicamento y concluyó con el mismo dictamen, desfavorable para Hopveus. De modo que la Comisión Europea denegó la comercialización de Hopveus en julio de 2020.

Entonces, D&A Pharma solicitó al Tribunal General que anulara la decisión de la Comisión, alegando "la falta de imparcialidad de los expertos consultados (argumentando que se encontraban en una situación de conflicto de intereses) y la vulneración del principio de examen contradictorio".

El Tribunal General desestimó el recurso y el caso llegó al Tribunal de Justicia de la Unión Europea que ha dictado sentencia con la que anula la resolución del Tribunal General y también la decisión de la Comisión por la que se niega la solicitud de autorización de comercialización del Hopveus.

### Un Procedimiento Viciado

En su sentencia, el Tribunal de Justicia señala, en primer lugar, que un miembro del grupo de expertos consultado por el CHMP se encontraba en situación de conflicto de intereses, lo que

viciaba sustancialmente el procedimiento y añade que la decisión de convocar a un grupo de expertos ad hoc en lugar de consultar al GCC de psiquiatría (el grupo de expertos en cada materia) constituye un vicio que afectó al procedimiento de adopción del dictamen de la EMA, que afecta, por su parte, al procedimiento de adopción de la decisión de la Comisión.

A continuación, señala que la sentencia del Tribunal General adolece de un error de Derecho, en la medida en que "la interpretación de la política relativa a los intereses contrapuestos realizada por el Tribunal General es incompatible con el principio de imparcialidad objetiva".

### Consulta obligada del CHMP

En efecto, la EMA está obligada a comprometerse a que el CHMP consulte sistemáticamente al GCC cuando el solicitante del reexamen solicite dicha consulta a su debido tiempo y de manera debidamente motivada.

En definitiva, la sentencia del TJUE dice que la EMA no puede eludir la obligación de "imparcialidad objetiva" exigiendo al solicitante que demuestre la parcialidad del miembro del comité de que se trate, pues "debe velar porque los expertos a los que consulte no estén en situación de conflicto de intereses".

### Solicitud de declaraciones de conflictos de intereses a la Agencia Europea de Medicamentos: estado del seguimiento a 3 años.

*(Requesting conflicts of interest declarations from the European Medicines Agency: 3-year follow-up status.)*

Boesen K, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA.

*Epidemiol Psychiatr Sci.* 2024 Mar 26;33:e17. doi: 10.1017/S2045796024000179.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11022247/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tag:** declaraciones de conflicto de intereses de la EMA, miembros del comité de directrices con conflictos de intereses con la industria.

### Resumen

**Objetivos:** Describimos previamente las guías de la EMA y la FDA para diseñar los ensayos pivotaes de los fármacos que se vayan a incluir en las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos, cada una para una indicación psiquiátrica específica. Aquí informamos sobre nuestros tres años de esfuerzos para que EMA nos entregara las declaraciones de conflictos de intereses. Queríamos evaluar la posible influencia interna de la industria, según la proporción de miembros del comité que elaboró la guía que tuviera conflictos de intereses con la industria.

**Métodos:** En febrero de 2020, presentamos solicitudes de libertad de información para acceder a las listas de la EMA de los miembros de los comités (y sus declaraciones de conflictos de intereses) que habían participado en la redacción de las 13 guías de "Eficacia clínica y seguridad" relacionadas a indicaciones psiquiátricas, que están disponibles en el sitio web de la EMA. En nuestra solicitud, no especificamos los comités exactos de la EMA. Aquí describimos los documentos recibidos e informamos sobre la proporción de miembros con conflictos de intereses con la industria (es decir, definidos como cualquier relación financiera con la industria). Se trata de un documento de seguimiento de nuestro primer informe (<http://doi.org/10.1017/S2045796021000147>).

**Resultados:** Después de 2 años y 9 meses (noviembre de 2022), la EMA nos envió las listas de miembros y las correspondientes declaraciones de conflictos de intereses del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés de *Committee for Medicinal Products for Human use*) de 2012, 2013 y 2017. Estas listas de miembros correspondían a 3 de las 13 guías solicitadas (esquizofrenia, depresión y trastorno del espectro autista). Las diez guías restantes se publicaron antes de 2011, y la EMA declaró que necesitaban el permiso de sus expertos (y no sabían cuántos iban a conseguir), y preveía una carga de trabajo excesiva y una larga espera. Por lo tanto, retiramos nuestra solicitud. Los CHMP de 2012, 2013 y 2017 tenían de 34 a 36 miembros; entre el 39% y el 44% declaró algún interés y consideramos que entre el 14% y el 18% tenían intereses en la industria. Para la guía sobre esquizofrenia, identificamos a dos miembros con intereses industriales en empresas que enviaron comentarios sobre la guía. No recibimos declaraciones del Grupo de Trabajo del Sistema Nervioso Central (SNC), el grupo de expertos designado por el CHMP como responsable de redactar e incorporar comentarios en las guías.

**Conclusiones:** Después de casi 3 años, recibimos información que sólo respondía parcialmente a nuestra petición. Recomendamos a la EMA que mejore la transparencia publicando los nombres de los autores y sus correspondientes declaraciones de conflictos de intereses directamente en las guías de "Eficacia y seguridad clínicas", y que no elimine las declaraciones de conflictos de intereses después de 1 año de su

sitio web, para reducir el riesgo de influencia corporativa encubierta durante el desarrollo de estas influyentes guías.

## Nueva Guía de la EMA para los estudios de no inferioridad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)

**Tags: ensayos clínicos de no inferioridad, armonizar la regulación de ensayos clínicos, sensibilidad de los ensayos clínicos, margen de no inferioridad, estudios de equivalencia terapéutica, calidad del ensayo clínico**

La EMA quiere desarrollar una nueva guía y ha divulgado su propuesta de trabajo [1]. La nueva guía reemplazaría la CPMP/EWP/482/99: “*Points to consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority*”, adoptada por el CHMO en el 2000; y CPMP/EWP/2158/99 “*Guideline on the Choice of Non-Inferiority Margin*” adoptada en 2005. A continuación, resumimos la propuesta de la EMA

Según la EMA, con frecuencia, los ensayos de Fase 3 que se utilizan para solicitar los permisos de comercialización son ensayos clínicos de no inferioridad que utilizan un comparador activo. Según la agencia, conviene actualizar y consolidar las guías existentes para incorporar los avances metodológicos que se han producido desde su publicación.

El anexo E 9 (R1) de la ICH sobre las estimaciones del efecto del tratamiento y la sensibilidad de los ensayos clínicos, evidenció la necesidad de determinar cómo estos conceptos se aplican a los estudios de no inferioridad y equivalencia terapéutica. Los ensayos de no inferioridad pretenden demostrar que la eficacia de un nuevo medicamento no es considerablemente inferior a la de un comparador activo. Como la prueba estadística de equivalencia terapéutica consiste en dos pruebas de no inferioridad, muchas de las consideraciones que se aplican a los ensayos de no inferioridad también son útiles cuando se quiere demostrar equivalencia terapéutica.

La sensibilidad de un ensayo para detectar diferencias entre tratamientos es primordial para no llegar a una conclusión falsa de no inferioridad o equivalencia. La falta de sensibilidad se puede deber al diseño y a su implementación, incluyendo a la elección de las estimaciones del efecto del tratamiento (*estimand*).

Las guías vigentes de la EMA exigen que dos tipos de análisis, el análisis de los datos completos y el análisis por protocolo, lleguen a conclusiones similares. Sin embargo, el anexo ICH E9 (R1) reconoce los problemas del análisis por protocolo, en concreto su desviación del principio de intención de tratar (ITT), así como las dificultades para establecer una estimación relevante con la que alinear el análisis por protocolo. Se reconoce que la motivación para utilizar un análisis por protocolo es aumentar sensibilidad para detectar diferencias entre tratamientos, evitando diluir sus efectos incluyendo las desviaciones del protocolo.

Consecuentemente, hay que establecer estimaciones del efecto del tratamiento que prioricen la sensibilidad para detectar diferencias, y análisis estadísticos libres de sesgo o conservadores en relación a las estimaciones del efecto del

tratamiento correspondiente y a la hipótesis nula de una comparación de no inferioridad.

Además, la experiencia acumulada indica que en los ensayos de no inferioridad o de equivalencia terapéutica hay que tener en cuenta que estos estudios pueden tener diversos objetivos:

- (1) la comparación putativa con placebo para demostrar la eficacia del nuevo tratamiento,
- (2) la evaluación del beneficio en relación con el comparador,
- (3) demostrar que el nuevo tratamiento no es perjudicial (seguridad no inferior frente a placebo) y
- (4) la equivalencia terapéutica en el caso de los biosimilares.

Por lo tanto, el margen de no inferioridad se debe justificar en base a su objetivo, lo que requiere un debate más detallado.

Por último, se reconoce que la elaboración de una única guía sobre comparaciones de no inferioridad y equivalencia terapéutica facilitaría el cumplimiento de los requisitos regulatorios correspondientes.

En la nueva guía se abordarán los siguientes temas:

- Los diferentes tipos y objetivos de los ensayos de no inferioridad y equivalencia;
- La calidad y sensibilidad de los ensayos;
- Las estimaciones del efecto terapéutico, incluyendo cuestiones específicas pertinentes para hacer comparaciones de no inferioridad y equivalencia;
- La justificación del margen de no inferioridad para los diferentes objetivos, incluyendo las dificultades para definir dicho margen;
- Análisis estadístico, incluyendo las bases de datos para el análisis, el tratamiento de los datos que faltan y que se relacionan con la estimación del efecto del tratamiento y el análisis de sensibilidad;
- Cuestiones de multiplicidad;
- Cambios entre comparaciones de no inferioridad y superioridad;
- Ensayos que incluyen comparaciones de no inferioridad y superioridad en los análisis estadísticos.

**Referencias**

1. EMA. Concept Paper for the Development of a Guideline on Non-Inferiority and Equivalence. Comparisons in Clinical Trials. EMA/65012/2024  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-non-inferiority-equivalence-comparisons-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-non-inferiority-equivalence-comparisons-clinical-trials_en.pdf)
2. ICH harmonised guideline. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1) Final version Adopted on 20 November 2019

[https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_1203.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf)

**Ver también.** Gobierno Vasco. INFAC Metodología. Ensayos De No Inferioridad, Análisis De Subgrupos. Información Farmacoterapéutica 2023; 31 (1)  
[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2023/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_31\\_1\\_Metodologia\\_ES.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_1_Metodologia_ES.pdf)

**En Irlanda se venden muchos medicamentos no autorizados**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios 2024; 27 (2)*

**Tags: acceso a medicamentos, registro de medicamentos en mercados pequeños, importación de medicamentos sin registro**

Político ha publicado un artículo describiendo el amplio uso de medicamentos no autorizados en Irlanda [1]. A continuación, ofrecemos un resumen.

Irlanda está utilizando un vacío legal en las normas de la UE que permite que, en circunstancias claramente definidas, pacientes individuales utilicen medicamentos sin licencia. Sin embargo, esta práctica se ha ido extendiendo, y corre el riesgo de socavar las normas de la UE para garantizar la seguridad de los medicamentos.

Normalmente, el sistema sanitario irlandés no reembolsa los medicamentos sin licencia. Pero su uso se ha vuelto tan normal que el regulador de medicamentos ha publicado una lista de 166 medicamentos sin licencia que los farmacéuticos pueden dispensar y serán reembolsados por el sistema nacional de salud.

En 2020, se importaron a Irlanda más de 1,5 millones de paquetes de medicamentos sin licencia, y eso solo contando los 50 medicamentos sin licencia más vendidos. Si bien es difícil establecer las tasas de uso de medicamentos sin licencia en otros países, parece que Irlanda es un caso atípico extremo.

Esta conducta responde, al menos en parte, a que las empresas no tienen interés en registrar los medicamentos en Irlanda, porque el control del precio de los medicamentos genéricos es muy estricto y al tamaño del mercado es relativamente pequeño. Al parecer esto comenzó hace una década, y a lo largo de los años, otros acontecimientos (como el Brexit y la grave escasez de medicamentos) han aumentado la presión para que cada vez se utilicen más medicamentos sin licencia.

La mayoría de los medicamentos sin licencia que importa Irlanda tienen licencia en otros países europeos, incluido el Reino Unido, por lo que deberían tener buenos estándares de calidad; pero existe el riesgo de que medicamentos de menor calidad procedentes de terceros países también entren en la cadena de suministro.

Europa se enorgullece de la gran calidad de los medicamentos. En los 30 países de la UE y el EEE, los medicamentos no sólo deben alcanzar estándares estrictos de calidad, seguridad y eficacia, sino que el bloque también tiene normas estrictas de embalaje escaneable, diseñadas para hacer extremadamente

difícil que los medicamentos falsificados entren en la cadena de suministro.

Sin embargo, si se utiliza un medicamento sin licencia, no se aplica ninguna de estas reglas.

Los riesgos de los medicamentos sin licencia no son sólo teóricos. Una investigación realizada el año pasado por POLITICO y la Oficina de Periodismo de Investigación encontró que al menos 16 hospitales italianos trataban a pacientes oncológicos con un medicamento contra la leucemia de mala calidad, importado de la India que no está aprobado en la UE. Se compraron cientos de viales del producto para tratar la leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer infantil, aprovechando el vacío legal.

En Irlanda, sólo los mayoristas o fabricantes autorizados pueden importar medicamentos sin licencia de países fuera de Europa, y deben informar a la reguladora de medicamentos del país, la Agencia Reguladora de Protección de la Salud (HPRA).

HPRA dijo a POLITICO que monitorea los efectos secundarios del uso de medicamentos sin licencia, y cuando es necesario toma medidas para proteger a los pacientes.

Por ejemplo, de enero a septiembre de 2023, el regulador retiró del mercado lotes de 16 medicamentos sin licencia.

La importación de medicamentos no autorizados es una carga adicional de trabajo para los farmacéuticos que ya están sobrecargados. Cada día tienen que dedicar más tiempo a intentar conseguir medicamentos para sus pacientes debido a la escasez crónica. Hoy en día hay 303 medicamentos que escasean en el país.

Cuando un medicamento se agota, intentan conseguir uno alternativo a través de mayoristas. Y cuando no hay un tratamiento alternativo, tratan de conseguir medicamentos sin licencia que el sistema de salud reembolsará. Cuando estos no están disponibles, a menudo la única opción es utilizar un medicamento sin licencia que no está cubierto por el estado.

Además, el farmacéutico debe obtener la aprobación del médico del paciente, lo que significa una nueva receta, e informar a los pacientes de que su medicamento no tiene licencia. También deben hacer recomendaciones, especialmente cuando el folleto está escrito en otro idioma.

Algunos piensan que este problema, así como el problema de la escasez de medicamentos en otros países de la UE, se solucionaría si los permisos de comercialización fueran para toda la UE, en lugar de tener que emitir licencias nacionales para cada uno de los medicamentos genéricos que se venden en la región.

### Reino Unido. MHRA publica nuevas guías para ayudar a los solicitantes y acortar los plazos de evaluación de los medicamentos establecidos.

(MHRA publishes new guidance to help applicants and shorten timeframes for assessment of established medicines.)

Process changes from 1 March 2024 build on measures already implemented by the agency

MHRA, 28 de febrero de 2024

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-publishes-new-guidance-to-help-applicants-and-shorten-timeframes-for-assessment-of-established-medicines>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tag: solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos, cambios en el proceso de evaluación de medicamentos, comprobación de la integridad técnica.**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido ha publicado los cambios en el proceso de evaluación de medicamentos establecidos, en una nueva guía que entró en vigor el viernes 1 de marzo de 2024 [1].

Los cambios permitirán a la agencia evaluar las solicitudes de manera más eficiente, contribuyendo a garantizar un proceso de aprobación más rápido y fluido para los solicitantes.

El núcleo de los cambios es una "comprobación de la integridad técnica" diseñada para garantizar que la MHRA disponga de toda la información necesaria para proceder a su evaluación al inicio de su revisión.

Las nuevas orientaciones se basan en otras medidas ya introducidas por la MHRA. Las solicitudes presentadas antes del 1 de enero de 2024 y pendientes de la primera evaluación tienen la oportunidad de pasar al nuevo Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Confianza Descentralizada (Mutual Recognition and Decentralised Reliance Procedure (MRDCRP) de la agencia [2] o al Procedimiento de Confianza en las Decisiones de la Comisión Europea (European Commission Decision Reliance Procedure ECDRP) [3]. La MHRA también ha tomado medidas para ayudar a garantizar que las solicitudes estén completas en el momento de su presentación, con el fin de eliminar las deficiencias más frecuentes.

La tramitación puntual de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos ya establecidos reviste la máxima importancia. Las medidas que está aplicando la MHRA ya están dando lugar a mejoras significativas, y la agencia seguirá publicando actualizaciones mensuales que proporcione a los solicitantes información transparente sobre los plazos previstos.

#### Referencias

1. MHRA. Established medicines: marketing authorisation application changes. Details of the process changes for established medicines, effective from 1 March 2024, which apply specifically to chemical products. 28 de febrero de 2024. <https://www.gov.uk/guidance/established-medicines-marketing-authorisation-application-process-changes>

#### Fuente Original

1. Collis, Helen. Ireland's wide use of unlicensed medicines raises safety concerns. Politico, 17 de enero de 2024 <https://www.politico.eu/article/ireland-unlicensed-medicines-standard-safety-concerns-eu/>
2. MHRA. Decentralised and mutual recognition reliance procedure for marketing authorisations. Guidance on the decentralised and mutual recognition reliance procedure (MRDCRP) for marketing authorisation applications including information on how to apply. 4 de enero de 2021 <https://www.gov.uk/guidance/decentralised-and-mutual-recognition-reliance-procedure-for-marketing-authorisations>.
3. MHRA, European Commission (EC) Decision Reliance Procedure. How to apply for marketing authorisation via this new procedure. 4 de enero de 2021. <https://www.gov.uk/guidance/european-commission-ec-decision-reliance-procedure>

**Nota de Salud y Fármacos.** Vishnu Privan, en una publicación en *Pharmaceutical Technology* [1] escribió

Las nuevas directrices estipulan que el organismo regulador no tramitará las solicitudes incompletas. Sólo se hará una solicitud de información adicional y, cuando se apruebe la solicitud, los patrocinadores entregarán un modelo de resumen pre cumplimentado para el informe público de evaluación del Reino Unido.

Un elemento central de las nuevas directrices es la introducción de una verificación técnica de la exhaustividad de la información presentada para garantizar que la MHRA disponga de toda la información necesaria al inicio de su examen.

La MHRA también ha tomado medidas proactivas para ayudar a los solicitantes a presentar solicitudes completas, reduciendo así las deficiencias más comunes.

La guía pone de relieve el carácter crítico de la tramitación oportuna de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos establecidos, que incluyen productos que no son ni nuevos principios activos ni extensiones de línea de nuevos principios activos.

El cambio de proceso es específico de los productos químicos y no se aplica a los biosimilares.

La agencia se ha comprometido a mantener la transparencia proporcionando actualizaciones mensuales sobre los plazos previstos para los solicitantes.

#### Referencia

1. Vishnu Priyan MHRA streamlines approval process for established medicines The guidance introduces a technical completeness check to ensure the submission contains all necessary data. . *Pharmaceutical*

Technology, February 29 2024 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/mhra-streamlines-approval-process/>

## Reino Unido. El regulador británico de medicamentos, un "grave riesgo" para la seguridad de los pacientes.

(UK Medicines Regulator a "Serious Risk" to Patient Safety)

Sheena Meredith

Medscape UK, 19 February 2024

<https://www.medscape.co.uk/viewarticle/uk-medicines-regulator-serious-risk-patient-safety-2024a10003cd>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras 2024; 27(2)*

**Tag: respuesta de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), conflictos de intereses, influencia industria farmacéutica, acuerdos de "puerta giratoria", procesos de aprobación acelerados, participación de los pacientes.**

El Grupo Parlamentario de Todos los Partidos (*All-Party Parliamentary Group* o APPG, por sus siglas en inglés) sobre la respuesta y recuperación de una pandemia ha planteado "serias preocupaciones para la seguridad de los pacientes" que se relacionan con la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA), así como con otros aspectos de un sistema que, "lejos de proteger a los pacientes, sigue poniéndolos en grave riesgo".

En una carta dirigida al Secretario de Sanidad, Steve Brine [1], los copresidentes del APPG, Esther McVey y Graham Stringer, junto con 26 cofirmantes, destacan una investigación de *Independent Medicines and Medical Devices Safety* (IMMDS, por sus siglas en inglés), sobre los escándalos de Primodos, el valproato sódico y las mallas pélvicas [2], que concluyó que la respuesta del sistema de salud no fue ni lo suficientemente contundente, ni rápida y adecuada, lo que provocó que algunos pacientes sufrieran daños evitables que les cambiaron la vida o les causaron la muerte [3].

### El MHRA en "la punta de un iceberg de fracasos"

Evidencia posterior "nos lleva a creer que persisten graves problemas de seguridad para los pacientes, incluso más allá de las conclusiones de la revisión del IMMDS", escribieron los firmantes del APPG. "La MHRA está en el centro de fallos endémicos mucho más amplios", y "los que citamos en esta carta solo representan la punta de un iceberg considerable de fallos".

Medscape News UK ha informado sobre la creciente preocupación a nivel mundial por el grado en que la industria farmacéutica influye en los reguladores de medicamentos [4]. Una investigación del BMJ de 2022 descubrió graves conflictos de intereses que podían influir en la política de salud y en las decisiones de aprobación [5]. Los miembros de los organismos reguladores y los asesores expertos tenían intereses financieros en los productos que se autorizaban, es más, varios expertos de los comités asesores sobre la vacuna covid-19 tenían vínculos financieros con fabricantes de vacunas que los reguladores no siempre revelaron [6].

Los famosos acuerdos de "puerta giratoria" permiten que muchos funcionarios se muevan entre los organismos reguladores y las empresas que regulan. Por ejemplo, un antiguo director ejecutivo de la MHRA llegó procedente de SmithKline Beecham y se marchó para formar parte del consejo de una empresa de biotecnología y asesorar a la Fundación Gates, que tiene grandes

intereses en las vacunas y contribuye a la financiación de la MHRA.

### "Un ejemplo paradigmático de corrupción institucional"

El BMJ citó a un experto que describió la situación como "un ejemplo paradigmático de corrupción institucional" [5]. En 2020-21, el 98,5% de las solicitudes de aprobación de nuevos medicamentos arrojaron decisiones positivas.

El APPG llamó la atención sobre la declaración de la directora ejecutiva de MHRA, Dame June Raine, en marzo de 2022, en la que decía que agencia había pasado "de guardián a facilitador" [7].

"¿Facilitador de qué?", se preguntaba en la carta, en la que se afirmaba que la declaración "contribuye poco a acallar las sospechas de conflictos, y que las implicaciones para la seguridad de los pacientes no se pueden ignorar".

Los medicamentos que pasan por procesos de aprobación acelerados -el 36% en el Reino Unido en 2020- tienen más probabilidades de ser retirados del mercado por razones de seguridad, de necesitar que posteriormente se añada una advertencia de recuadro o de contar con formas de dosificación que el fabricante ha descontinuado voluntariamente [4].

Además, según el APPG, el sistema de la tarjeta amarilla está "fallando a los pacientes", porque hay una "enorme infra notificación" de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos: sólo 1 de cada 12 pacientes es consciente de ello, y hasta el 98% de las reacciones no se notifican. La MHRA carece de procesos eficaces para supervisar, investigar o dar seguimiento a las notificaciones, y los sistemas de reclamación son "demasiado complejos y difusos para permitir que se haga una detección precoz de las señales".

Según la carta, la falta de transparencia y los conflictos de intereses de la MHRA hacen que incumpla su obligación legal de proteger la seguridad de los pacientes y de mantener la confianza del público. El sistema está "plagado de conflictos" y "a menudo cuando tiene que detectar y actuar para prevenir daños graves llega demasiado tarde".

De ahí que la vacuna contra el coronavirus de AstraZeneca se suspendiera en otros países el 11 de marzo de 2021, pero la MHRA no publicó recomendaciones de seguridad hasta el 7 de abril, después de que 24 millones de personas hubieran sido vacunadas en el Reino Unido "sin que el sistema de farmacovigilancia de la MHRA detectara algún problema". El 7 de mayo, la MHRA retiró el producto sólo para menores de 40 años, "tras nuevas muertes innecesarias".

### Priorizar la seguridad del paciente sobre los intereses comerciales

La carta insta a la Comisión de Salud y Asistencia Social a iniciar "una investigación exhaustiva, amplia y largamente esperada sobre la MHRA". En ella se aboga por la notificación obligatoria de los pagos de la industria, con un registro específico de conflictos de intereses, haciéndose eco de una petición parlamentaria en la que se pide a los legisladores que la MHRA sea "totalmente transparente" para "garantizar que se da prioridad a la seguridad del paciente frente a los intereses comerciales" [8].

La doctora Margaret McCartney, profesora titular honoraria de Medicina en la Universidad de St Andrews y asociada principal del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford, declaró a Medscape News UK: "Tras décadas de investigación, está claro que los conflictos de intereses, sobre todo financieros, se asocian con un sistema de salud de peor calidad y más caro. Necesitamos transparencia. Estos conflictos no deben ocultarse a los pacientes ni a otros profesionales cuyas decisiones puedan verse afectadas".

Sin embargo, advirtió, el simple hecho de pedir a la gente que declare sus intereses "no elimina el conflicto. Existe el riesgo de que al crear registros de declaraciones se asuma que el riesgo se ha gestionado, pero no es así. La transparencia es sólo un primer paso".

A petición de Medscape News UK, la Dra. June Raine, directora ejecutiva de la MHRA, declaró lo siguiente: "Hemos dado pasos importantes para situar a los pacientes en el centro de todo nuestro trabajo. Entre ellos figuran la incorporación de las opiniones y experiencias de los pacientes en nuestras revisiones

de seguridad, la participación de los pacientes en las primeras fases de la planificación del desarrollo de medicamentos, y la creación de un nuevo sistema de notificación sensible para que los pacientes nos informen de cualquier incidente adverso. También hemos liderado cambios legislativos para reforzar la vigilancia de los productos para la salud y los medicamentos, lo que significa que la seguridad del paciente está firmemente integrada en la legislación".

### Referencias

1. Pandemic Response and Recovery. Raising concerns about the MHRA. Letter to Steve Brine MP. 9 February 2024 <https://appgpandemic.org/news/mhra-letter-health-select-committee>
2. Sheena Meredith More Support Needed for Women and Children Affected by Medical Interventions. Medscape UK, 23 de enero de 2023 <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/more-support-needed-women-and-children-affected-medical-2023a10001a3>
3. Independent Medicines and Medical Devices Safety Review First do no Harm. 8 de julio de 2020. [https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview\\_Web.pdf](https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview_Web.pdf)
4. Sheena Meredith Institutional Corruption' Permeates Drug Regulators Globally. Medscape UK, 30 de junio de 2022. <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/institutional-corruption-permeates-drug-regulators-globally-2022a1001obx>
5. Demasi M. From FDA to MHRA: are drug regulators for hire? BMJ 2022; 377 :o1538 doi:10.1136/bmj.o1538
6. Thacker P D. Covid-19: How independent were the US and British vaccine advisory committees? BMJ 2021; 373 :n1283 doi:10.1136/bmj.n1283
7. <https://www.youtube.com/watch?v=xUOfzTqPUm4>
8. Petitions UK Government and Parlamento. Review how to turn MHRA into a fully transparent, patient first regulator <https://petition.parliament.uk/petitions/652008>

## EE UU y Canadá

### Canadá. Valor terapéutico de los medicamentos huérfanos aprobados por Health Canada: Un estudio transversal (*Therapeutic Value of Orphan Drugs Approved by Health Canada: A Cross-Sectional Study*)

Lexchin J.

*J Gen Intern Med.* 2024 Feb 7. doi: 10.1007/s11606-024-08651-8

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

#### Tags: acceso a medicamentos huérfanos, confianza regulatoria, asequibilidad de los medicamentos huérfanos, tratamientos oncológicos

En sus informes anuales, Health Canada identificó los medicamentos huérfanos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Según la definición que utiliza la Junta de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados de Canadá (PMPRB), en Canadá hay 125 medicamentos caros para enfermedades huérfanas, que representan el 12,2% de todo el gasto farmacéutico.

Para ayudar a las provincias a hacer frente a la financiación de los medicamentos huérfanos, en marzo de 2023 el gobierno federal anunció un programa trienal de reparto de costes por un valor de 1.400 millones de dólares canadienses.

Para ayudar a determinar cómo se debe asignar esta inversión, este estudio analiza los beneficios terapéuticos de los

medicamentos huérfanos y no huérfanos para la oncología y todas las indicaciones no oncológicas. También compara las características de los medicamentos y de los ensayos clínicos y el tipo de revisión a que fueron sometidos los medicamentos huérfanos y no huérfanos.

### Conclusión

Es probable que los medicamentos huérfanos no sean terapéuticamente más beneficiosos que los no huérfanos, especialmente para las indicaciones oncológicas. Este hallazgo significa que es importante que el gobierno federal desarrolle criterios claros sobre cómo se asignarán sus fondos. Con este fin, cuando los medicamentos huérfanos entran en el mercado sin evidencia de gran calidad de que aportan un beneficio terapéutico adicional, la financiación debería estar condicionada a acuerdos de riesgo compartido con los fabricantes, y se debería generar más evidencia con el entendimiento de que se retirará su financiación si la evidencia no es convincente.

## La FTC ataca las "marañas de patentes" de las farmacéuticas (*The FTC Is Attacking Drugmakers' 'Patent Thickets'*)

Elisabeth Rosenthal

*KFF Health News*, 31 de enero de 2024

<https://kffhealthnews.org/news/article/federal-trade-commission-fda-orange-book-drug-patents-epipen/>

La Comisión Federal de Comercio (FTC) ha impugnado la validez de más de 100 patentes de productos farmacéuticos, que afectaban primordialmente los dispositivos que se utilizan para administrar medicamentos, como inhaladores y autoinyectores, en un esfuerzo por aumentar la competencia y potencialmente reducir algunos precios.

La FTC afirma que las farmacéuticas utilizan las patentes de forma indebida para impedir que sus competidores ofrezcan alternativas genéricas más baratas.

Es la primera vez que la FTC pone a prueba esta táctica, según Hannah Garden-Monheit, directora de la Oficina de Planificación Política de la agencia.

"Estamos utilizando todas las herramientas de que disponemos para bajar los precios de los medicamentos y reducir los obstáculos a la competencia de los genéricos", declaró en una entrevista.

El Presidente Joe Biden ha dado instrucciones [1] a su Comisión Federal de Comercio para que sea más agresiva a la hora de frenar a la industria farmacéutica. Bajo la dirección de su presidenta, Lina Khan, la agencia está poniendo a prueba los límites de sus competencias para alcanzar ese objetivo.

Las patentes en cuestión abarcan dispositivos para llevar a los pulmones medicamentos contra el asma y el enfisema, o los que se usan para inyectar epinefrina y tratar un ataque alérgico grave. Los fabricantes de fármacos las incluyen en el "Libro Naranja" de la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA), porque les puede ofrecer una mayor protección frente a la competencia de los genéricos.

Muchos de los medicamentos que administran estos dispositivos tienen décadas de antigüedad, hace años que dejaron de estar patentados. Pero los fabricantes llevan mucho tiempo modificando los métodos de administración, y patentando los cambios, y a veces resulta más cómodo administrar los fármacos con los dispositivos más recientes.

Por ejemplo, pueden cambiar el propelente de un inhalador o añadir un contador que indique al paciente cuántas dosis le quedan. Con los autoinyectores, los pacientes no ven la aguja ni la jeringuilla, sino que para administrar el medicamento se limitan a presionar un dispositivo con una aguja oculta contra la piel. Algunos autoinyectores incluso guían al paciente durante el proceso.

Aunque desde hace tiempo existe un procedimiento para impugnar la validez de las patentes incluidas en el Libro Naranja, rara vez se utiliza.

Al impugnar las patentes incluidas en el Libro Naranja, la FTC intenta acabar con lo que se conoce como marañas de patentes.

Mientras que antes una sola patente cubría un único medicamento activo [2], hoy en día muchos fármacos están protegidos por media docena de patentes o más, lo que crea obstáculos adicionales para los genéricos más baratos que quieren entrar en el mercado.

La medida es de vital importancia porque los fabricantes de medicamentos suelen ampliar los 20 años de protección de la patente de un fármaco cambiando el dispositivo o método de administración. Por ejemplo, en lugar de una píldora, fabrican una cápsula. O en lugar de una dosis cada seis horas, crean una versión de acción más prolongada, una vez al día. También pueden alterar el proceso por el que se fabrica un medicamento: las llamadas "patentes de proceso o procedimiento".

Cada retoque obtiene una nueva patente, que el fabricante añade a su compendio oficial de patentes de medicamentos. Los reguladores no analizan previamente las listas.

Los fabricantes de medicamentos genéricos que desean fabricar una versión de imitación de un medicamento de marca suelen tener que impugnar las patentes ante los tribunales [3]. Pero la mera inclusión de una patente en el Libro Naranja provoca automáticamente un retraso de dos años y medio en la aprobación por parte de la FDA de un competidor genérico en litigio.

La FTC afirma que la ley de patentes protege los principios activos, no los métodos de administración.

La industria farmacéutica, que ya está luchando contra el plan de la administración Biden de negociar los precios de algunos medicamentos para los pacientes de Medicare, alega que quiere más claridad sobre los aspectos de sus productos que pueden patentarse.

"El estatuto subyacente no es claro en cuanto a la enumeración de ciertos tipos de patentes para dispositivos de administración de fármacos, y la industria ha pedido durante mucho tiempo que la FDA proporcione orientación", escribió en un correo electrónico Megan Van Etten, vocera de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), el grupo que representa a la industria. "Nos decepciona que la FTC haya sugerido que las empresas actúan de manera inapropiada en lugar de ayudar a buscar la claridad que la industria necesita para garantizar el cumplimiento de la normativa".

Tras una impugnación de la FTC, las empresas tienen 30 días para retirar o modificar la patente[4], o demostrar que es válida. Algunas ya se han echado atrás.

"Hemos obtenido algunas victorias significativas", dijo Garden-Monheit. Tras la impugnación de la FTC, la farmacéutica GSK, antes GlaxoSmithKline, retiró todas las patentes de dos populares inhaladores para el asma, Advair y Flovent, que contenían

antiguos medicamentos sin patente pero que costaban cientos de dólares. Amneal Pharmaceuticals retiró las patentes de su inyector de epinefrina.

Con todo, el plazo para que las empresas respondieran a la primera serie de cartas de advertencia ya ha pasado y sólo un 30% de las que las recibieron contestaron, lo que deja a la comisión reflexionando sobre sus próximos pasos. La FTC podría llevar a un fabricante de medicamentos ante los tribunales para solicitar una “orden de cese y desista” (solicitud para detener una actividad y no retomarla, o de lo contrario enfrentar acciones legales).

Por su parte, Garden-Monheit indicó que la agencia está dispuesta a analizar otros tipos de patentes que pueden ser inválidas, y que se acumulan para engrosar la maraña. Hay miles de patentes en el Libro Naranja.

"Lo estamos estudiando de cerca y de forma activa", dijo Garden-Monheit. "Las empresas que no hayan recibido una carta nuestra impugnando una patente no deben pensar que se han librado".

*Esta historia fue producida por [KFF Health News](#), una redacción nacional enfocada en el tratamiento en profundidad de temas de salud, que es uno de los principales programas de [KFF](#), la fuente independiente de investigación de políticas de salud, encuestas y periodismo.*

#### Referencias

1. “FACT SHEET: Biden-Harris Administration Announces New Actions to Lower Health Care and Prescription Drug Costs by Promoting Competition”, 07 de diciembre de 2023, <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2023/12/07/fact-sheet-biden-harris-administration-announces-new-actions-to-lower-health-care-and-prescription-drug-costs-by-promoting-competition/>
2. Lisa L. Ouellette, “How Many Patents Does It Take to Make a Drug - Follow-On Pharmaceutical Patents and University Licensing”, 17

Mich. Telecomm. & Tech. L. Rev. 299 (2010). Disponible en <https://repository.law.umich.edu/mttlr/vol17/iss1/7>

3. Patent Certifications and Suitability Petitions, FDA, <https://www.fda.gov/drugs/abbreviated-new-drug-application-anda/patent-certifications-and-suitability-petitions>
4. Gary Veron, Ilana Kattan, Jason Conaty, and Bryan Walsh, “FTC challenges around 100 FDA Orange Book patent listings” <https://www.engage.hoganlovells.com/knowledgeservices/news/ftc-challenges-around-100-fda-orange-book-patent-listings>

**Nota de Salud y Fármacos:** Un artículo de *Statnews* [1] se refiere a un análisis publicado en JAMA, en el cual se encontró que aproximadamente la mitad de las patentes relacionadas con autoinyectores para tratamientos contra la diabetes, como Ozempic y Mounjaro, no describen las características *técnicas* necesarias para su debida inscripción en el Libro Naranja (*Orange Book*).

No obstante, todas las patentes incluidas en el análisis se encuentran registradas en dicho listado a pesar de que sólo deberían registrarse patentes relacionadas con agentes activos, formulaciones, composiciones o un uso aprobado.

Según William Feldman, coautor del estudio y neumólogo del Programa de Regulación, Terapéutica y Derecho de la Facultad de Medicina de Harvard y el *Brigham and Women's Hospital*: “los fabricantes de productos de marca frecuentemente demandan a las empresas de genéricos por infringir este tipo de patentes relacionadas con dispositivos”.

El artículo además indica que los funcionarios de la FTC eligieron examinar los productos combinados de fármaco y dispositivo por su gran demanda entre los consumidores y porque la eliminación de las barreras a la competencia beneficiaría al público en general: “Como señalaron los investigadores, los productos para la diabetes son ampliamente recetados y están cubiertos por programas de salud pública.”

#### Referencia

1. Ed Silverman, Diabetes treatments have improperly listed patents that should be removed, analysis finds, STAT Newsletters. 5 de febrero de 2024, <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/02/05/diabetes-ozempic-wegovy-lilly-mounjaro-weight-patents-ftc-fda/>

**¿Qué debe cambiar en la FDA? Proteger y promover la salud pública**  
(*What Needs to Change at the FDA? Protecting and Advancing Public Health*)  
Pharmedout, 2024

<https://sites.google.com/georgetown.edu/pharmedout/resources/improving-the-fda>

¿Es la FDA víctima de la "captura del regulador"? Las malas decisiones regulatorias sobre muchos medicamentos han dado lugar a decisiones que favorecen los intereses de la industria por encima de los del público. El nuevo informe de PharmedOut, *What Needs to Change at the FDA: Protecting and Advancing Public Health* (¿Qué debe cambiar en la FDA?: Proteger y promover la salud pública), se basa en las recomendaciones de un grupo de trabajo de expertos para mejorar los procesos reguladores de la FDA. Nuestro informe ofrece orientaciones prácticas sobre temas de transparencia, rendición de cuentas,

innovación, estándares de evidencia y valor en la atención sanitaria. Este informe ha sido financiado por Arnold Ventures.

Puede leer y descargar el informe en inglés en este enlace <https://georgetown.box.com/s/n87us836fpmhdhtcvdaqopyobfwx7bymx>

Puede leer y descargar el resumen ejecutivo en inglés de este informe en este enlace. <https://georgetown.app.box.com/s/20cialjox8kstvo4kaxofkb2rdo0z2gs>

**¿Cuál es el papel de la FDA en el desarrollo de nuevos antibióticos? El caso de Recarbrio***(What Is the FDA's Role in the Development of New Antibiotics? The Case of Recarbrio)**Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024*Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27(2)*

**Tags: Ley de Generación de Incentivos para los Antibióticos Ahora, Generating Antibiotic Incentives Now Act, GAIN, Productos Cualificados Para Enfermedades Infecciosas, ensayos clínicos con diseño insuficiente, Recarbrio, infecciones resistentes a los antimicrobianos, imipenem, cilastatina, relebactam, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intraabdominales complicadas, ensayos de no inferioridad, datos clínicos limitados sobre seguridad y eficacia, incentivos de I+D ineficaces, aprobación de medicamentos estricta, FDA.**

Las infecciones causadas por bacterias u hongos que ya no se pueden tratar con antibióticos o fármacos antimicóticos (denominadas colectivamente infecciones resistentes a los antimicrobianos) están aumentando en todo el mundo [1]. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, sólo en EE UU, las infecciones resistentes a los antimicrobianos se producen unos 2,8 millones de veces al año y causan más de 35.000 muertes [2]. Aunque se trata de un grave problema de salud pública, el desarrollo de nuevos antibióticos dirigidos a las infecciones resistentes ha sido lento [3].

Una de las razones por las que el desarrollo de nuevos antibióticos se ha estancado es porque no resultan muy lucrativos para las empresas farmacéuticas. Por ejemplo, los fabricantes suelen afirmar que, aunque los costos de desarrollo de los fármacos son muy elevados, los antibióticos sólo les aportan beneficios limitados. Esto es especialmente cierto si se compara con otros tipos de fármacos, como los medicamentos contra el cáncer, los antidepresivos, las insulinas o los medicamentos para el corazón, que se suelen recetar durante periodos prolongados [4].

Por este motivo, el Congreso [de EE UU] promulgó en 2012 la ley Generación de Incentivos para los Antibióticos Ahora (*Generating Antibiotic Incentives Now*, o GAIN) cuyo objetivo era hacer más atractivo, desde el punto de vista económico, el desarrollo de antibióticos para combatir las infecciones resistentes a los medicamentos [5]. Por ejemplo, la Ley GAIN permite clasificar determinados medicamentos como Productos Cualificados Para Enfermedades Infecciosas, que se pueden acoger automáticamente a varias categorías de revisión preferente y más rápida por parte de la FDA. Estos medicamentos cualificados también están protegidos durante cinco años adicionales de la competencia de medicamentos genéricos [6].

Sin embargo, algunos críticos argumentan que la forma en que se establecen estos incentivos permite que las empresas farmacéuticas se beneficien de ellos independientemente de si desarrollan o no nuevas clases de antibióticos dirigidos a infecciones resistentes a los antimicrobianos. Además, estos incentivos también recompensan a los fabricantes que simplemente modifican los medicamentos existentes en lugar de desarrollar medicamentos nuevos [7]. De hecho, desde 2018, solo alrededor de la mitad de los medicamentos que la FDA designó como Productos Cualificados para Enfermedades Infecciosas eran medicamentos con nuevos mecanismos de acción o medicamentos verdaderamente novedosos; la otra mitad

eran modificaciones de medicamentos existentes, como nuevas indicaciones o dosis.

Un estudio reciente encontró que, entre 2016 y 2019, la FDA aprobó antibióticos que estaban respaldados por menos ensayos y con un menor número de sujetos inscritos [8]. El estudio también descubrió que era más probable que las decisiones de aprobación utilizaran mediciones que no evaluaban directamente los resultados en los pacientes, o a los que solo se dio un seguimiento limitado después de la aprobación del medicamento. Además, más de la mitad de los estudios utilizados para respaldar la aprobación de medicamentos eran ensayos de no inferioridad (no peor que) que ni siquiera evaluaban si el nuevo fármaco es mejor, sino sólo si no es peor que el fármaco con el que se compara. El diseño de un ensayo de no inferioridad es adecuado para fármacos en los que una pequeña diferencia en la eficacia se ve contrarrestada por una mejora en la seguridad del fármaco o por una mayor facilidad de administración, lo que no suele suceder con los antibióticos.

Los investigadores también encontraron que, en muchos casos, estos antibióticos ni siquiera se probaron en pacientes con infecciones resistentes, aun cuando los fármacos se aprobaron específicamente para pacientes con alternativas de tratamiento limitadas o inexistentes [9]. Así pues, resulta difícil evaluar si los antibióticos aprobados recientemente -que suelen ser mucho más caros que los más antiguos- son más eficaces para el tratamiento de las infecciones resistentes a los antibióticos.

Un ejemplo atroz del bajo nivel de exigencia de los nuevos antibióticos es la aprobación por la FDA del Recarbrio [10]. Recarbrio combina imipenem y cilastatina, combinación que había sido aprobada originalmente como Primaxin en 1985, con relebactam [10]. El relebactam se añadió con el objetivo de restaurar la eficacia del imipenem y la cilastatina en infecciones resistentes a estos dos fármacos por sí solos.

En julio de 2019, se aprobó esta combinación de fármacos para tratar a adultos con infecciones complicadas del tracto urinario o infecciones intraabdominales complicadas con otras opciones de tratamiento limitadas o nulas; y luego, casi un año después, para tratar a adultos con neumonía bacteriana asociada a ventilación mecánica o neumonía bacteriana adquirida en el hospital [11-13].

Recarbrio, que puede ser hasta 40 veces más caro que Primaxin y está fabricado por la misma empresa, fue clasificado como Producto Cualificado para Enfermedades Infecciosas y recibió dos designaciones de revisión favorable [14]. La empresa, Merck, se benefició así de varios incentivos diseñados para fomentar el desarrollo de antibióticos eficaces contra las infecciones resistentes a los antimicrobianos.

Una investigación reciente de la revista médica *The BMJ* criticó el hecho de que Recarbrio no se probara en pacientes sin otras opciones de tratamiento [15]. En su lugar, Merck probó el fármaco "en pacientes que ya tenían opciones eficaces de tratamiento". La investigación del BMJ también concluyó que

Recarbrio fue aprobado sin que hubiera evidencia sustancial de su eficacia clínica.

Aunque la FDA aprobó Recarbrio, se mostró igualmente crítica con su eficacia [16]. Por ejemplo, la revisión de la agencia decía que los estudios presentados para la aprobación "no se consideran adecuados y bien controlados" y, por tanto, limitan "la capacidad de sacar conclusiones científicamente fiables de estos ensayos". Incluso la etiqueta del medicamento indica claramente que la aprobación se basó en "datos clínicos limitados de seguridad y eficacia" [17].

Los dos estudios de Recarbrio en sujetos con infecciones urinarias complicadas o infecciones intraabdominales complicadas sólo compararon la eficacia del fármaco con imipenem y cilastatina, los componentes de Primaxin, y sólo en sujetos que tenían infecciones que no eran resistentes a imipenem y cilastatina. No se estudió el beneficio de la adición de relebactam para las infecciones resistentes.

Según la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, se debe demostrar la contribución de cada componente de una nueva combinación de fármacos [18]. Aunque la FDA declaró que la contribución del relebactam no se podía estudiar por sí sola y, por tanto, sólo se probó en modelos animales y en estudios in vitro, la investigación del BMJ sostuvo que estudios bien controlados podrían haber evaluado este nuevo componente de forma más directa [19,20]. El BMJ, citando a un antiguo revisor médico de la FDA, argumentó además que basarse en estudios no clínicos para la aprobación de un fármaco sólo debería ser aceptable cuando los estudios bien controlados en humanos no son factibles ni éticos.

Además, aunque la FDA suele recomendar un margen de no inferioridad del 10% para los ensayos clínicos que evalúan tratamientos para infecciones urinarias complicadas, en el caso de Recarbrio la agencia permitió que este nuevo fármaco fuera hasta un 15% menos eficaz que el imipenem y la cilastatina, citando la intención del nuevo fármaco de dirigirse a las infecciones resistentes a los medicamentos [21]. Sin embargo, el ensayo clínico en pacientes con infecciones urinarias complicadas demostró que Recarbrio ni siquiera alcanzaba este umbral inferior, ya que era hasta un 21,3% menos eficaz que el imipenem y la cilastatina.

Un tercer ensayo, en el que participaron algunos sujetos con varias infecciones resistentes a los antimicrobianos, fue pequeño y mostró resultados muy variables entre Recarbrio y la combinación de imipenem y otro antibiótico, el colistimetato. La FDA describió los resultados del tercer ensayo como "difíciles de interpretar".

Sorprendente e inexplicablemente, a pesar de la preocupación de la FDA por los datos disponibles, la agencia aprobó Recarbrio, afirmando que existen pruebas sustanciales de eficacia. Esta conclusión se basa principalmente en datos de estudios con imipenem y cilastatina, y de modelos in vitro y en animales para la adición de relebactam. La FDA sí recomendó que Recarbrio se reservara para "pacientes con otras opciones de tratamiento limitadas o inexistentes" debido a los escasos datos disponibles [22].

La aprobación de Recarbrio por parte de la FDA demuestra que los estándares de la agencia para aprobar antibióticos para infecciones resistentes a los antimicrobianos son peligrosamente bajos. La aprobación también demuestra que los incentivos actuales para los fabricantes de medicamentos son insuficientes para garantizar que los antibióticos nuevos ofrezcan mejores resultados para los pacientes que los tratamientos existentes. Para hacer frente a los graves problemas de salud pública que plantean las infecciones resistentes a los antimicrobianos se requieren normas más estrictas, tanto para el desarrollo y las pruebas clínicas de nuevos antibióticos como para su aprobación regulatoria.

## Referencias

- Darrow JJ, Kesselheim AS. Incentivizing antibiotic development: why isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) act working? *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa001.
- Centers for Disease Control and Prevention. About antimicrobial resistance. Reviewed: October 5, 2022. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. Accessed December 5, 2023.
- Mitra-Majumdar M, Powers JH 3rd, Brown BL, et al. Evidence at time of regulatory approval and cost of new antibiotics in 2016-19: cohort study of FDA approved drugs. *BMJ Med.* 2022;1(1):e000227.
- Ibid.*
- Food and Drug Administration. Generating Antibiotic Incentives Now. <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Report-to-Congress-on-Generating-Antibiotic-Incentives-Now-%28GAIN%29.pdf>. Accessed December 5, 2023.
- Darrow JJ, Kesselheim AS. Incentivizing antibiotic development: why isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) act working? *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa001.
- Ibid.*
- Mitra-Majumdar M, Powers JH 3rd, Brown BL, et al. Evidence at time of regulatory approval and cost of new antibiotics in 2016-19: cohort study of FDA approved drugs. *BMJ Med.* 2022;1(1):e000227.
- Ibid.*
- Food and Drug Administration. RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam). Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 212819). October 12, 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed December 5, 2023.
- Merck Sharp & Dohme. Label: RECARBRIO (imipenem, cilastatin, and relebactam). May 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=be32f468-738b-40df-a425-591e12f65159&type=display>. Accessed December 5, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for complicated urinary tract and complicated intra-abdominal infections. July 17, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-complicated-urinary-tract-and-complicated-intra-abdominal-infections>. Accessed December 5, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA approves antibiotic to treat hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. June 4, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-antibiotic-treat-hospital-acquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated>. Accessed December 5, 2023.
- Mitra-Majumdar M, Powers JH 3rd, Brown BL, et al. Evidence at time of regulatory approval and cost of new antibiotics in 2016-19: cohort study of FDA approved drugs. *BMJ Med.* 2022;1(1):e000227.
- Doshi P. Did the FDA break its own rules in approving the antibiotic Recarbrio? *BMJ.* 2023 15;381: 1048.
- Food and Drug Administration. RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam). Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 212819). October 12,

2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed December 5, 2023.
17. Merck Sharp & Dohme. Label: RECARBRIO (imipenem, cilastatin, and relebactam). May 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=be32f468-738b-40df-a425-591e12f65159&type=display>. Accessed December 5, 2023.
18. 21 C.F.R. § 300.50.
19. Food and Drug Administration. RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam). Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 212819). October 12, 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed December 5, 2023.
20. Doshi P. Did the FDA break its own rules in approving the antibiotic Recarbrio? *BMJ*. 2023 15;381: 1048.
21. Food and Drug Administration. RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam). Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 212819). October 12, 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212819Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed December 5, 2023.
22. *Ibid*.

## El desastre de Relyvrio demuestra por qué la FDA debe oponerse a los grupos de defensa de los pacientes que tienen conflictos

*(Relyvrio debacle shows why FDA should stand its ground against conflicted advocacy groups)*

Caroline Renko, Judy Butler, and Adriane Fugh-Berman)

*Cleveland.com*, 31 de marzo de 2024

<https://www.cleveland.com/opinion/2024/03/relyvrio-debacle-shows-why-fda-should-stand-its-ground-against-conflicted-advocacy-groups-caroline-renko-judy-butler-and-adriane-fugh-berman.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tag: Medicamento experimental contra la enfermedad de Lou Gehrig, aprobación prematuramente un medicamento, grupos de pacientes con conflictos de intereses financieros, ELA, enfermedad lateral amiotrófica, grupos de pacientes**

El jueves 10 de diciembre de 2020, la FDA identifica en Silver Spring, Maryland una señal de seguridad. El miércoles 30 de marzo de 2022, los asesores federales de salud se pronunciaron por un estrecho margen en contra de aprobar un medicamento experimental contra la enfermedad de Lou Gehrig, un posible revés para los grupos de pacientes que presionaron para que se aprobara. La mayoría de los asesores de la FDA votaron, 6 a 4, que un único estudio de Amylyx Pharmaceuticals no lograba establecer la eficacia del fármaco en el tratamiento de la mortal enfermedad neurodegenerativa conocida también como ELA, o esclerosis lateral amiotrófica. En septiembre, sin embargo, la FDA dio marcha atrás y aprobó el fármaco, un caso, escriben tres columnistas invitados del proyecto PharmedOut de la Universidad de Georgetown, de la presión que ejercieron grupos con conflictos de interés sobre la FDA para que aprobara prematuramente un medicamento, antes de que un ensayo completo demostrara su eficacia. Desde entonces, ese ensayo ha generado dudas sobre el medicamento Relyvrio.

Los grupos de defensa del paciente deben apoyar a los pacientes y a sus familias, luchar para que se haga más investigación y hayan más servicios de atención médica, fomentar el acceso a tratamientos eficaces, seguros y asequibles y -lo que es igualmente importante- oponerse a los tratamientos ineficaces o inseguros. Sin embargo, las estrechas relaciones entre los grupos de pacientes y las empresas farmacéuticas comprometen estos objetivos. El último fracaso con Relyvrio, un fármaco para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ilustra cómo las alianzas empresariales pueden perjudicar a la salud pública y a las arcas públicas.

Relyvrio combina fenilbutirato, un medicamento de venta con prescripción médica para trastornos hepáticos, y taurursodiol, un suplemento dietético. Relyvrio no se probó adecuadamente, pero grupos de pacientes con conflictos de interés financieros, en

2022, convencieron a la FDA para que lo aprobara para tratar la ELA, una enfermedad neurológica mortal. Los resultados recientes del gran ensayo que la FDA debería haber exigido antes de su aprobación muestran que el fármaco no es mejor que el placebo. Mientras tanto, unos 4.000 pacientes consumieron un medicamento inútil que se vende a US\$158.000 anuales.

Las organizaciones Yo soy ELA (*I AM ALS*) y la Asociación de ELA (*ALS Association*) han estado a la vanguardia de exigir la aprobación prematura de medicamentos insuficientemente probados. La *ALS Association* recaudó más de US\$115 millones en su reto del cubo de hielo de 2014<sup>1</sup> y concedió casi US\$2,2 millones a Amylyx Pharmaceuticals Inc. y a un consorcio de ensayos clínicos, que desarrollaron Relyvrio [1]. La cláusula de reembolso ofrecía a la *ALS Association* hasta el 150% de su inversión si Relyvrio resultaba rentable. Además de donantes particulares, la *ALS Association* recibe financiación de empresas farmacéuticas como Biogen, Mitsubishi Tanabe Pharma America y Cytogenetics. *I AM ALS* no revela todas sus fuentes de financiación, pero sus posturas suelen coincidir con las de la *ALS Association*.

Teniendo en cuenta que los datos sobre Relyvrio eran limitados y sus beneficios cuestionables (nadie mejoró, pero el medicamento posiblemente desaceleró su declive) [2], la FDA disuadió a Amylyx de solicitar su aprobación sin un ensayo confirmatorio de gran tamaño. Sin embargo, la *ALS Association* y *I AM ALS* presionaron a la FDA para que aprobara Relyvrio sin datos adicionales, presentando una petición con 50.000 firmas acompañada de apasionadas súplicas de pacientes con ELA [3]. La *ALS Association* presionó al Congreso para que presionara a la FDA [4], consiguió una audiencia en el Congreso en julio de 2021 [5]. En octubre de 2021, Amylyx solicitó la aprobación basándose en su estudio preliminar con 137 pacientes. La FDA reiteró su preocupación por un posible problema con el cegamiento de los pacientes, la falta de datos y los informes sesgados. El propio análisis de los datos realizado por la FDA indicó que el medicamento era ineficaz. En marzo de 2022, el comité asesor acordó, votando 6 - 4, en contra de la aprobación.

<sup>1</sup> Una estrategia para recabar fondos en la que los participantes se echaban un cubo de agua halada.

La *ALS Association* intensificó su campaña de intimidación, obligando a la FDA a convocar una segunda reunión del comité consultivo, algo muy poco habitual. Esta vez, impulsado por el testimonio orquestado de familiares, pacientes y médicos, el comité votó 7 a 2 a favor de la aprobación [6]. En septiembre de 2022, la FDA aprobó Relyvrio [7].

Ya hemos visto esto antes. A principios de 2023, la *ALS Association* presionó con éxito para que se aprobara Qalsody (tofersen) [8], otro fármaco inadecuado contra la ELA. Qalsody fue desarrollado por Biogen, uno de sus financiadores. *I AM ALS* exigió entonces una reunión del comité asesor de la FDA para NurOwn de Brainstorm, una terapia inadecuada y posiblemente insegura, que se celebró a finales de 2023 [9]. La *ALS Association* estuvo notoriamente ausente. Aunque no apoyaron NurOwn rotundamente, tampoco criticaron el fármaco. Tal vez el silencio de la asociación se vio afectado por su subvención de US\$400.000 a Brainstorm para desarrollar la terapia [10]. *I AM ALS* también concedió 100.000 dólares a Brainstorm. Esta vez, el comité asesor votó abrumadoramente en contra de NurOwn y el patrocinador retiró su solicitud [11].

Presionar a la FDA para que apruebe terapias inútiles no es defender a los pacientes de forma ética, y reunir a pacientes y familiares para que apoyen medicamentos ineficaces es cruel. Los estándares de aprobación de la FDA han ido decayendo durante muchos años, y los grupos de defensa de los pacientes que están entrelazados con la industria han desempeñado un papel estelar en la erosión de la misión de la agencia.

Los grupos de defensa del paciente -aunque a veces hagan un buen trabajo- traicionan a sus representados cuando se convierten en megáfonos de las farmacéuticas. Todos los medicamentos deben someterse a las pruebas adecuadas antes de salir al mercado. La esperanza no se debe convertir en una mercancía ni en un arma para los abogados de los pacientes y los reguladores de la FDA. La evidencia debe gobernar: La FDA debe defender las normas científicas y no consentir a los grupos de defensa con conflictos de interés.

## Referencias

1. ALS Association <https://www.als.org/navigating-als/living-with-als/fda-approved-drugs/amx0035> (Requiere registro y para registrarse hay que estar vinculado con la Asociación ALS)
2. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA,

- Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):919-930. Doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.
3. ALS Association AMX0035 Petition Delivered to FDA. 13 de noviembre de 2020. <https://www.als.org/blog/amx0035-petition-delivered-fda>
4. ALS Association. Our Response to the FDA's Latest Letter and What We're Doing to Keep Up the Pressure 22 de junio de 2021 <https://www.als.org/blog/our-response-fdas-latest-letter-and-what-were-doing-keep-pressure>
5. Gideon Lewis-Kraus. When Dying Patients Want Unproven Drugs. Patient-advocacy groups mobilized to demand access to a controversial new drug called Relyvrio. But hasty approval comes at a cost. *The New Yorker*, 19 de junio de 2023 <https://www.newyorker.com/magazine/2023/06/26/relyvrio-als-fda-approval>
6. Bell, Jacob. FDA advisers back Amylyx ALS drug, reversing earlier position. *Biopharma Dive*, 7 de diciembre de 2022 <https://www.biopharmadive.com/news/amylyx-als-fda-advisory-committee-second-vote/631354/>
7. FDA. FDA Approves New Treatment Option for Patients with ALS. FDA, 29 de septiembre de 2022. <https://web.archive.org/web/20221009212347/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-als>
8. ALS Association ALS Association Submits Public Comments in FDA Review of Tofersen, 8 de marzo de 2023 <https://www.als.org/stories-news/als-association-submits-public-comments-fda-review-tofersen>
9. Annalee Armstrong. FDA's no-holds barred objection to BrainStorm's NurOwn on display days before advisory meeting. *Fierce Biotech*, Sep 25, 2023 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/fdas-no-holds-barred-objection-brainstorms-nurown-display-days-advisory-meeting>.
10. ALS Association. Partnership among The ALS Association, I AM ALS and BrainStorm Cell Therapeutics Promises Insights into ALS Biomarkers and Effectiveness of NurOwn. 10 de junio de 2020. <https://www.als.org/blog/partnership-among-als-association-i-am-als-and-brainstorm-cell-therapeutics-promises-insights>
11. Bell, J. BrainStorm, after setbacks, withdraws approval application for ALS drug. *Biopharma Dive*, 18 de octubre de 2023 <https://www.biopharmadive.com/news/brainstorm-withdraw-als-drug-approval-application-cell-therapy/696977/>

## Los grupos de pacientes y la aprobación de medicamentos para enfermedades terminales

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios 2024; 27 (2)

**Tags: grupos de pacientes y regulación de medicamentos, influencia de los grupos de pacientes en los reguladores, los pacientes y el control de los medicamentos, los pacientes y la I+D farmacéutica**

Se ha publicado un artículo en el *New Yorker* que describe como las organizaciones de pacientes con enfermedades terminales han contribuido a que se aprueben medicamentos sin tener suficiente evidencia de su eficacia y seguridad.

El artículo utiliza como hilo conductor la aprobación de Relyvrio para la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Tras describir como las asociaciones de pacientes con enfermedades graves y sin tratamiento se han organizado para recaudar fondos, financiar la I+D de medicamentos y cabildear para que se aprueben aquellos que les ofrecen cierta esperanza, el artículo describe cómo sus acciones han influido en la regulación de la investigación (a través de simpatizantes en el Congreso) y en la forma en que la FDA ha estado tomando decisiones. Además de presentar los hechos y las perspectivas de estas organizaciones, el

artículo incluye las voces de expertos que cuestionan si la aprobación acelerada de algunos productos aporta algún beneficio [1]. En los siguientes párrafos recogemos algunas de las ideas más importantes.

En 2014, sin pensarlo mucho, surgió el reto del cubo de agua helada para recabar dinero para la Fundación que defiende los intereses de pacientes con ELA (*ALS Foundation*). En EE UU hay unos 30.000 pacientes con ELA. Cuando se lanzó la campaña de desafíos, la Fundación ELA recabó US\$200 millones, algo nunca visto, y triplicó el monto que asignaba a la investigación. En ese momento, se había aprobado el único medicamento disponible en 1995.

Dos estudiantes de la universidad de Brown que querían frenar la progresión de enfermedades degenerativas como el Alzheimer y el Parkinson fundaron la empresa Amylyx que se ha dedicado a estudiar los tratamientos para la ELA. La pareja no tenía mucha idea de lo que estaba haciendo y lograron la colaboración de un experto en Alzheimer. Tuvieron suerte y los primeros resultados de sus estudios arrojaron resultados positivos; aunque patentaron un producto (amx0035) no lograron atraer el interés de los inversores. La dra. Merit Cudkowicz profesora de Neurología de la Facultad de Medicina de Harvard y Directora de los Servicios de Neurología del Hospital General de Massachusetts les convenció a que se dedicaran a estudiar la ELA. Ellos aceptaron, en parte por el interés y altruismo de los pacientes afectados, y también porque, comparado con los estudios para la enfermedad de Alzheimer, el número de pacientes a reclutar sería mucho menor.

Cudkowicz logró que Amylyx recibiera parte de los fondos recaudados por la Fundación ELA, y eso ayudó a que la empresa atrajera el interés de los inversionistas. Amylyx lideró un ensayo de Fase II con amx0035, en el que se inscribieron 137 pacientes y que tuvo seis meses de duración, con un periodo de extensión en el que todos los pacientes recibieron tratamiento. Los resultados del ensayo parecían indicar que amx035 lograba enlentecer el deterioro en aproximadamente un 25%. Además, aquellos pacientes que nunca recibieron el placebo sobrevivieron un promedio de cinco meses más. El fármaco tuvo pocos efectos secundarios, aparte de algunos malestares gastrointestinales. Aun así, los resultados no fueron contundentes. En una editorial, dos investigadores externos aconsejaron que los “tentadores datos preliminares” se interpretaran con moderación: el efecto fue “modesto” y se necesitaría un ensayo más amplio para confirmarlo. Cudkowicz estuvo de acuerdo.

Históricamente, la FDA ha requerido dos ensayos “adecuados” antes de aprobar un medicamento, pero para hacer otro ensayo se requerirían al menos tres años adicionales. Sin embargo, para los pacientes con ELA los resultados eran alentadores y comenzaron a organizarse. Un joven de 40 años con conexiones políticas, Brian Wallach, fue diagnosticado con ELA mientras trabajaba en la Casa Blanca y fundó Yo Soy ELA (*I am ALS*), una organización “centrada en el paciente y dirigida por pacientes”. Según Wallach, no había que aspirar a algo perfecto antes de ofrecer algún tratamiento a la población afectada.

### La FDA

En EE UU la regulación de los medicamentos se empezó a fortalecer en 1937, después de que unas 100 personas, muchas de

ellas niños, murieran tras consumir un elixir contaminado con anticongelante. La FDA tenía potestad para garantizar que los medicamentos no fueran innecesariamente dañinos antes de salir al mercado. Sin embargo, proliferaron las pociones inútiles. En 1961 la FDA se negó a aprobar la talidomida, a pesar de haber recibido mucha presión, y tras lo sucedido en Europa la confianza pública en la institución aumentó, y el Congreso amplió radicalmente el mandato de la agencia, otorgándole autoridad no sólo para monitorear la seguridad sino también la eficacia de los medicamentos.

Sin embargo, una década más tarde, los defensores del libre mercado empezaron a considerar que la FDA era demasiado intrusiva, y retrasaba la salida de los medicamentos al mercado. A finales de la década de 1980s, los grupos de defensa de los pacientes con VIH/Sida (*Act Up*) se movilizaron para pedir acceso rápido a los medicamentos, tanto si eran de eficacia demostrada como si no. Para estos pacientes, la sentencia estaba echada y, en ese contexto, estaban dispuestos a aceptar los riesgos desconocidos de cualquier producto que pudiera aliviar su situación. Se empezó a hablar mucho del derecho del paciente a su autonomía, entendida como la capacidad para rechazar tratamientos aprobados y someterse a tratamientos poco ortodoxos.

Para calmar los ánimos, en 1992, la FDA introdujo la vía de aprobación acelerada, que se podía conceder a un producto que demostrara tener un impacto en variables indirectas o subrogadas, aunque no hubieran demostrado aportar un beneficio clínico. Esos productos deberían someterse a más ensayos antes de recibir su aprobación definitiva. Ahora se sabe que muchos de esos estudios confirmatorios o no se hacen o se hacen más tarde de lo convenido. Kesselheim, un profesor de Harvard, analizó recientemente las últimas dos décadas de aprobaciones aceleradas en oncología y descubrió que sólo alrededor de una quinta parte de los medicamentos aprobados mostraron tener un impacto significativo, sobre la supervivencia. Los pacientes con cáncer ahora pueden elegir entre una serie de opciones muy costosas que podrían hacer muy poco o nada por ellos.

La agencia también formalizó su compromiso con el “acceso ampliado”, para que los pacientes con enfermedades graves o potencialmente mortales sin opciones pudieran obtener medicamentos en investigación.

En 1997, el Congreso permitió que la FDA aprobara medicamentos en base a los resultados de un único ensayo. Es decir, el objetivo de la agencia fue cambiando, de evitar que los pacientes tomaran medicamentos inseguros y/o ineficaces, sus políticas se orientaron a facilitar el acceso de los consumidores a medicamentos que podrían ser útiles.

### Las tácticas y éxitos de Yo soy ELA y otros grupos de defensa de los pacientes

Wallach y su mujer estudiaron la experiencia de los grupos que lucharon por los derechos de los pacientes con VIH/Sida, y aplicaron sus técnicas a la ELA. Uno de los objetivos era cambiar la narrativa pesimista alrededor de la enfermedad, y también quisieron asegurar una presencia sostenida en Washington DC.

Yo Soy ELA contrató una empresa de cabildeo y ayudó a formar un grupo para defender la ELA en el Congreso, que logró que se

aprobara legislación para destinar US\$100 millones al año para investigar la enfermedad. Wallach entregó personalmente una carta abierta a la FDA, preguntando por tratamientos que estaban “atascados en el proceso de revisión”. Yo Soy ELA se distinguió por su búsqueda incesante de cualquier tratamiento que pareciera prometedor.

La FDA había dejado claro que se esperaba que Amylyx completara otro ensayo, pero Wallach sabía que la agencia podría aprobar el medicamento inmediatamente. La certeza científica era un lujo que sólo las personas sanas podían permitirse. Él y otros pacientes ya estaban comprando una versión del producto en farmacias galénicas (que preparan fórmulas), por unos US\$7.000 al año. La Fundación ELA, que algunos pacientes habían criticado por no defender agresivamente otros medicamentos experimentales, lanzó una campaña por correo electrónico. Los miembros se reunieron con reguladores, incluyendo el director interino de la FDA. Según Wallach era importante que los decisores y los funcionarios conocieran a los afectados.

A finales de mayo de 2021, la Fundación ELA convocó un evento llamado Reunión de Acción No Podemos Esperar. Un activista contó que una encuesta a la comunidad había demostrado que los pacientes tenían un nivel de “aceptación altísimo” de los riesgos potenciales de un medicamento, no se querían morir mientras esperaban a tener algo perfecto.

Wallach logró que se organizara una audiencia en el Congreso y recibió su apoyo para que la FDA les permitiera acceder a amx0035. Entre otras cosas Wallach dijo “Cuando te diagnostican ELA, te dicen que te quedan de dos a cinco años de vida. Entonces, si tardará cuatro años en estar en el mercado, todos y cada uno de los pacientes de ELA, nosotros incluidos, estaremos muertos”. Dos meses después, la FDA revocó su posición e invitó a Amylyx a presentar su solicitud de comercialización.

Los defensores de los pacientes con sida ayudaron a adaptar el sistema de atención médica a los deseos de los pacientes. Hoy en día, se les consulta en cada etapa del proceso de desarrollo y aprobación de fármacos: ayudan a dar forma a las estrategias de financiación en los Institutos Nacionales de Salud y contribuyen a los debates técnicos sobre el diseño de ensayos y las medidas de resultados. Es decir, los pacientes se sientan a la mesa con su propio doctorado: “historial personal de enfermedad”. Han surgido muchas organizaciones de defensa de los pacientes, y algunas han sido extremadamente afortunadas en sus decisiones estratégicas: la Fundación de Fibrosis Quística financió investigaciones sobre medicamentos que han resultado en medicamentos mágicos para algunos pacientes, transformando una sentencia de muerte en una condición manejable.

Muchos grupos de defensa de los pacientes cuentan con cantidades exuberantes de financiación: el año pasado, los ingresos de la Asociación de Alzheimer fueron de alrededor de US\$500 millones. Un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* encontró que al menos el 83% de los grupos más grandes reciben dinero de las compañías farmacéuticas.

Los grupos más ricos y mejor coordinados tienen ventajas significativas: las organizaciones de defensa del cáncer de mama

han sido particularmente fuertes, y se ha demostrado que disfrutan de tiempos de aprobación mucho más rápidos que los grupos dedicados al cáncer de próstata, que tiene una prevalencia similar, o al cáncer de pulmón, que es más mortal.

En 2002, los pacientes con cáncer de pulmón se unieron para apoyar a Iressa, un medicamento que enfrentó considerables críticas de la FDA. El medicamento fue aprobado y se sigue recetando a algunos pacientes. En 2016, los padres de niños con distrofia muscular de Duchenne presionaron a la FDA para que diera luz verde a un fármaco que se había estudiado en un único ensayo no controlado con sólo doce niños. Cientos de partidarios acudieron en masa a la reunión del grupo asesor de la FDA, incluyendo varios niños en sillas de ruedas, y el producto se aprobó.

Sin embargo, el papel de los grupos de defensa se ha empezado a cuestionar. En junio de 2021, la FDA anunció la aprobación acelerada de Aduhelm, el primer tratamiento nuevo para el Alzheimer en dieciocho años. Aduhelm redujo los niveles de placas amiloides en el cerebro, pero pareció hacer poco o nada para detener o revertir la evolución de la enfermedad. También conllevaba el riesgo de efectos adversos graves, incluyendo la hemorragia cerebral. La Asociación de Alzheimer, que ese año había recaudado alrededor de medio millón de dólares del patrocinador del medicamento (Biogen), exhortó a sus miembros a defender el medicamento. El comité asesor votó en contra de la aprobación del medicamento, pero la FDA decidió aprobarlo.

Tres miembros del comité asesor dimitieron, entre ellos Aaron Kesselheim, profesor de la Facultad de Medicina de Harvard, quien declaró que el fallo era quizás “la peor decisión de aprobación que ha tomado la FDA”, y lo vio como parte de una larga guerra de desgaste. “En los últimos años, bajo la presión constante de la industria farmacéutica y los grupos de pacientes que la industria financia, la FDA ha bajado progresivamente sus estándares”, escribió.

En marzo de 2022, la FDA reunió a un comité asesor para discutir la solicitud de Amylyx. Se pidió a los miembros que votaran si los resultados que se tenían hasta el momento “establecen una conclusión” de que el medicamento es “eficaz”. Los funcionarios de la agencia, en sus documentos informativos, fueron educados, respetuosos e inequívocos: la respuesta, en lo que a ellos concernía, fue no.

Según la agencia, el ensayo tuvo una serie de problemas. A los reclutas se les había dicho que podrían experimentar efectos secundarios gastrointestinales, por lo que podrían haber adivinado si estaban recibiendo el producto real o un placebo, y eso es importante porque las medidas de resultados eran autoinformadas. Otro problema era el equilibrio entre el grupo experimental y el placebo, especialmente durante el periodo de extensión, cuando los que estaban en el grupo placebo empezaron a consumir el producto experimental, porque aquellos que cambiaron del placebo al medicamento eran, en promedio, más saludables que aquellos que habían abandonado el ensayo, lo que podría haber exagerado los beneficios. Algunos resultados también se compararon con controles “externos”, es decir, datos de pacientes de décadas previas, cuando el estándar general de atención era más bajo. Lo más importante es que la FDA había propuesto un método de análisis estadístico, pero Amylyx había

optado por utilizar una alternativa. Cuando la FDA sometió los datos a su propio análisis, los resultados ya no fueron estadísticamente significativos.

La agencia se mostró reacia a aceptar el aparente beneficio de supervivencia de cinco meses. La agencia no descartó la posibilidad de que el fármaco pudiera tener algún efecto. Pero el estándar de aprobación no es “prometedor”; es “evidencia sustancial de efectividad”. Cudkowicz dijo: “Al final, simplemente no sabíamos quién tenía razón. Este fue un estudio realmente pequeño que nunca fue diseñado para hacer lo que se le pedía”.

Los pacientes, por su parte, parecían incapaces de creer que esta discusión estuviera teniendo lugar. Se sintieron como si la

enfermedad los estuviera enterrando vivos mientras la FDA montaba un escándalo por los intervalos de confianza y los valores de la P.

Los testimonios de los pacientes fueron muy convincentes, pero no estaban basados en argumentos científicos. Al final, el comité votó en contra del fármaco, 6 a 4. La FDA acabó aprobándolo, pero se desconoce si aportara beneficios a quienes lo consuman.

#### Fuente Original

1. Gideon Lewis-Kraus. When Dying Patients Want Unproven Drugs. The New Yorker, 19 de junio de 2023  
<https://www.newyorker.com/magazine/2023/06/26/relyvrio-als-fda-approval>

### Evaluación de la coherencia normativa de los ensayos clínicos internacionales anti-PD-(L)1

(*Evaluating regulatory consistency for international anti-PD-(L)1 clinical trials*)

Wu AQ, Benjamin DJ, Prasad V, Olivier T.

*Eur J Cancer*. 2024 Apr;201:113925. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113925.

Párrafos escogidos y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

**Tags:** toripalimab-tpzi, sintilimab, incoherencias de la FDA, JUPITER -02, POLARIS -02, subjetividad y aprobación regulatoria, estandarización de criterios regulatorios, ORIENT-11

El 27 de octubre de 2023, la FDA aprobó el inhibidor del punto de control inmunitario anti-PD-1 toripalimab-tpzi para dos indicaciones. La primera, en combinación con cisplatino y gemcitabina, para el tratamiento de primera línea del carcinoma nasofaríngeo (CNF) metastásico o recidivante localmente avanzado; y en segundo lugar, como agente único para el CNF recidivante irrecesable o metastásico tras la progresión o después de una quimioterapia basada en platino. Las autorizaciones de comercialización se basaron en los ensayos clínicos JUPITER-02 y POLARIS-02, ambos realizados exclusivamente en Asia. En JUPITER-02 sólo participaron pacientes de China, Singapur y Taiwán (NCT03581786), mientras que en POLARIS-02 sólo participaron pacientes de China (NCT02915432).

Habíamos hablado previamente de lo que hay que tener en cuenta cuando se usan datos de un único país extranjero, lo hicimos cuando el Comité Asesor sobre Medicamentos Oncológicos (ODAC) de la FDA se reunió en febrero de 2022 para revisar la solicitud de licencia biológica para sintilimab, otro tratamiento anti-PD1 que se estudió en combinación con quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón no microcítico en el estudio ORIENT-11. En ese momento, el ODAC señaló varias preocupaciones, incluyendo el criterio de valoración principal del estudio, que era la supervivencia libre de progresión (SLP), así como la

homogeneidad de la población de pacientes que participó en ORIENT-11, y la dependencia de los datos de un solo país extranjero. Finalmente, el ODAC votó 14-1 en contra de la aprobación del sintilimab, lo que obligó al promotor a realizar un nuevo ensayo en EE UU, y el fármaco todavía no ha recibido la aprobación de la FDA.

Sin embargo, en el caso del toripalimab, la FDA parece haber dado marcha atrás y lo ha aprobado para dos nuevas indicaciones basándose en datos de una sola región y un solo país. Nos preguntamos si estas dos decisiones regulatorias son coherentes: denegar la aprobación de sintilimab y conceder la aprobación de toripalimab.

Los autores acaban la carta diciendo: reconocemos que el conjunto de las limitaciones de ORIENT-11 puede superar las de JUPITER-02, POLARIS-02 y EMPOWER-Lung 1, y hemos dicho anteriormente que estamos de acuerdo con las preocupaciones de la FDA en torno a sintilimab. Sin embargo, no hay ninguna característica distintiva única que explique por qué se denegó el sintilimab y se aprobó el toripalimab. La incoherencia interna enturbia el confuso tema de los medicamentos contra el cáncer estudiados en países extranjeros. Entre los valores fundamentales de una agencia reguladora figuran la coherencia y el precedente, y animamos a la FDA a que publique directrices claras sobre el tema del uso de datos procedentes de un solo de un país extranjero para la aprobación de un medicamento en EE.UU.

### Conflictos de interés financieros entre ponentes, panelistas y moderadores en talleres de hematología y oncología de la FDA.

(*Financial conflicts of interest among presenters, panellists and moderators at haematology and oncology FDA workshops*).

Miller SL, Haslam A, Prasad V.

*Eur J Clin Invest*. 2024; e14184. doi: 10.1111/eci.14184.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (2)

**Tags:** sesgo en la información sobre medicamentos, ponentes con conflictos de interés, FDA promueve oradores con conflictos de interés, conflictos de interés en hematología, conflictos de interés en oncología, puertas giratorias en agencias reguladoras

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar las características y los conflictos de interés financieros de los ponentes, panelistas y moderadores en los

talleres de hematología y oncología organizados conjuntamente con la FDA de EE.UU. o auspiciados por ella.

**Entorno:** Se incluyó información sobre todas las agendas de talleres de hematología u oncología de la FDA disponibles públicamente que se realizaron entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2022.

**Exposición:** Pagos generales y de investigación reportados en Open Payments, financiación de la industria a organizaciones de defensa del paciente informadas en sus páginas web o formularios de impuestos 990, y empleo tanto en entornos farmacéuticos como regulatorios.

**Resultados:** Entre los médicos elegibles para recibir pagos, el 78% recibió al menos un pago de la industria entre 2017 y 2021. La cantidad media de pago general fue de US\$82.170 para todo ese periodo (US\$16.434 por año) y la mediana fue de US\$14.906

para todos los años (US\$2.981 por año). El 69% de los ponentes de organizaciones de defensa de los pacientes representaban a organizaciones que recibían apoyo financiero de la industria farmacéutica. Entre los que representaban a agencias reguladoras o empresas farmacéuticas, el 16% había trabajado en ambos entornos durante su carrera.

**Conclusiones y relevancia:** Nuestros hallazgos en este estudio transversal muestran que la mayoría de los oradores médicos con sede en los EE UU que presentaron en talleres de hematología y oncología organizados conjuntamente con miembros de la FDA de los EE UU tienen algún conflicto de interés financiero con la industria farmacéutica. Estos resultados corroboran la necesidad de revelar claramente estos datos y sugieren que una selección más equilibrada de los ponentes para los seminarios, con menos conflictos de interés, podría ayudar a limitar el sesgo en las discusiones entre varias partes interesadas.

### **Análisis empírico de la supervivencia global que aportan los fármacos aprobados por la FDA estadounidense (2006-2023).**

*(An empirical analysis of overall survival in drug approvals by the US FDA [2006-2023]).*

Elbaz J, Haslam A, Prasad V.

*Cancer Medicine.* 2024;13(8):e7190. DOI: 10.1002/cam4.7190

<https://europepmc.org/article/med/38659418> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

**Tags:** aportes de los oncológicos, falta de innovación en oncología, innovación en cáncer hematológico, impacto del tratamiento en la supervivencia global, criterios para evaluar eficacia de tratamiento oncológico

#### **Resumen**

**Antecedentes.** La FDA ha ampliado el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados en la aprobación de fármacos para indicaciones oncológicas/hematológicas. Es probable que esto haya ocasionado un mayor número de aprobaciones y es posible que los fármacos hayan llegado al mercado más rápidamente, pero se desconoce si estos fármacos también mejoran la supervivencia general (SG) de los pacientes que los consumen.

**Métodos.** Estimamos el porcentaje de fármacos oncológicos que han demostrado mejorar la SG haciendo un análisis transversal de las aprobaciones de fármacos oncológicos que ha realizado la FDA de EE UU (2006-2023). Se buscaron datos de SG en los ensayos pivotaes y en la literatura revisada por pares.

**Resultados.** Se identificaron 392 aprobaciones de fármacos oncológicos. La aprobación de 87 (22%) fármacos se basó en su

impacto sobre la SG, 147 fármacos aprobados se evaluaron posteriormente para determinar su beneficio en la SG (38% de todas las aprobaciones y 48% de los fármacos aprobados en función de un criterio de valoración indirecto) y 130 (33%) aún no se han evaluado para determinar el beneficio en la SG. De los 147 fármacos aprobados que posteriormente se evaluaron para documentar su impacto en SG, 109 (28% de todas las aprobaciones y 74% de los fármacos evaluados posteriormente para la SG) aún no han demostrado aportar beneficios para la SG, mientras que 38 (10% de todas las aprobaciones y 26% de los fármacos evaluados posteriormente para documentar su aporte a la SG) mostraron posteriormente que aportaban beneficios para la SG. En total, 125 de los 392 (32%) fármacos aprobados para cualquier indicación han mostrado en algún momento aportar un beneficio en la SG, y 267 (68%) aún no lo han documentado.

**Conclusión.** Alrededor del 32% de todos los fármacos oncológicos aprobados cuentan con evidencia de que mejoran la SG. Hay que utilizar criterios más estrictos para regular los fármacos, para garantizar que los fármacos aprobados ofrecen mejores resultados a los pacientes.

### **Beneficios clínicos y resultados regulatorios de los medicamentos contra el cáncer que reciben la aprobación acelerada.**

*(Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval)*

Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.

*JAMA.* 2024;331(17):1471–1479. doi:10.1001/jama.2024.2396

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817337> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

**Tags:** aprobación acelerada de oncológicos, aprobación condicionada de oncológicos, transformación de aprobación acelerada a aprobación regular de oncológicos, criterios de valoración en ensayos oncológicos

#### **Puntos clave**

**Pregunta** ¿Cuál es el beneficio clínico de los fármacos oncológicos a los que se concede la aprobación acelerada y en base a qué criterios se les concede la aprobación ordinaria?

**Hallazgos.** En este estudio de cohorte de los fármacos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada entre 2013 y 2017, el 41% (19/46) no mejoraron la supervivencia global o la calidad de vida en los ensayos confirmatorios tras más de 5 años de seguimiento, y aún no se dispone de resultados para otro 15% (7/46). Entre los fármacos cuya aprobación se convirtió a aprobación ordinaria, el 60% (29/48) de las conversiones se basaron en medidas indirectas o subrogadas.

**Significado.** Aunque la aprobación acelerada puede ser útil, algunos medicamentos oncológicos no llegan a demostrar que aportan beneficios en la prolongación de la vida de los pacientes o en la mejora de su calidad de vida.

### Resumen

**Importancia.** La vía de aprobación acelerada de la FDA permite la aprobación de fármacos en investigación que tratan necesidades médicas no cubiertas en base a criterios indirectos o subrogados que se considera que pueden predecir el beneficio clínico de forma "razonablemente probable". Posteriormente, se requiere realizar ensayos clínicos después de su aprobación para confirmar si estos fármacos ofrecen un beneficio clínico.

**Objetivo.** Determinar si los fármacos oncológicos a los que se ha concedido la aprobación acelerada acaban demostrando que aportan un beneficio clínico y evaluar los criterios que se utilizaron para convertir su aprobación acelerada en aprobación ordinaria.

**Diseño, entorno y participantes.** Para este estudio de cohortes se utilizaron datos de la FDA disponibles públicamente para identificar los fármacos contra el cáncer a los que se concedió la aprobación acelerada entre 2013 y 2023.

**Resultados y medidas principales.** Los productos que recibieron la aprobación acelerada, tras cinco años de seguimiento, han demostrado mejoras en la calidad de vida o en

la supervivencia global, criterios de valoración que se utilizaron en los ensayos confirmatorios y tiempo hasta la conversión de la aprobación acelerada de los pares fármaco-indicación a la aprobación regular.

**Resultados.** Entre 2013 y 2023 se concedió la aprobación acelerada a un total de 129 pares de fármacos-indicación oncológica. Entre 46 indicaciones con más de 5 años de seguimiento (aprobadas entre 2013 y 2017), aproximadamente dos tercios (29, 63%) se convirtieron a la aprobación regular, 10 (22%) se retiraron y 7 (15%) estaban en curso después de una mediana de 6,3 años. Menos de la mitad (20/46, 43%) demostraron aportar un beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. El tiempo transcurrido hasta su retirada disminuyó de 9,9 a 3,6 años, y el tiempo transcurrido hasta recibir la aprobación regular aumentó de 1,6 a 3,6 años. De los 48 pares fármaco-indicación convertidos a aprobación ordinaria, 19 (40%) se convirtieron en base a su efecto en la supervivencia global, 21 (44%) en la supervivencia libre de progresión, 5 (10%) en su tasa de respuesta más la duración de la respuesta, 2 (4%) en base a la tasa de respuesta y 1 (2%) a pesar de que el ensayo confirmatorio fue negativo. Si se comparan las indicaciones de la aprobación acelerada con las de la aprobación ordinaria, 18 de 48 (38%) no cambiaron, mientras que 30 de 48 (63%) tenían indicaciones diferentes (p. ej., línea de tratamiento anterior).

**Conclusiones y relevancia.** La mayoría de los fármacos oncológicos, a los cinco años de haber recibido la aprobación acelerada no demostraron aportar beneficios en la supervivencia global o en la calidad de vida. Se debe informar claramente a los pacientes sobre los fármacos oncológicos que utilizan la vía de aprobación acelerada y demuestran aportar beneficios en los resultados clínicos centrados en el paciente.

**Nota de Salud y Fármacos.** Cabe recordar que el 80% de los oncológicos nuevos se comercializan tras recibir la aprobación acelerada.

## La designación de terapia innovadora por parte de la FDA podría generar confusión

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)

**Tags: eficacia de las terapias innovadoras, abuso de designación de medicamentos innovador, terminología engañosa de la FDA**

El BMJ acaba de publicar un artículo que discute como algunos términos que utiliza la FDA pueden causar confusión, a continuación, resumimos los puntos más importantes [1].

Concretamente, el artículo cuestiona la interpretación que se puede dar a la designación de terapia innovadora (*breakthrough*), que la FDA ha venido utilizando desde 2012 y que permite acelerar el desarrollo y la revisión regulatoria de medicamentos nuevos. Los autores consideran que el uso de ese término podría ocasionar que los médicos y los pacientes sobrestimaran los beneficios y la solidez de la evidencia sobre los medicamentos aprobados. Además, los anuncios televisivos que se hacen sobre estos productos utilizan el término para enfatizar la singularidad y el valor comparativo de estos fármacos, pudiendo resultar engañosos, por lo que los autores recomiendan que los reguladores y responsables políticos consideren la posibilidad de

imponer mayores restricciones al contenido de los anuncios dirigidos al consumidor y los regulen de forma más proactiva.

El Congreso de Estados Unidos autorizó que la FDA concediera la designación de "terapia innovadora" (*breakthrough therapy*) a los medicamentos que podrían tratar dolencias graves que cuentan con evidencia preliminar que sugiere que pueden ser significativamente mejores que las alternativas disponibles, utilizando criterios de valoración clínicamente significativos. La evidencia preliminar puede estar basada en criterios de valoración indirectos o subrogados que tengan una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico, como cambios en las imágenes y biomarcadores.

Un análisis de los medicamentos aprobados por la FDA entre 2015 y 2022 encontró que la designación de terapia innovadora se asoció con una reducción de dos años en el tiempo de desarrollo. Sin embargo, es frecuente que estas terapias se aprueben con una base de evidencia menos rigurosa, a menudo

proveniente de un único ensayo clínico pivotal en lugar de dos, y ensayos que son más pequeños y con diseño más débil que las aprobaciones habituales.

Cuando se estableció el programa se esperaba que anualmente uno o dos fármacos cumplieran los requisitos, pero eso no ha sido así. En octubre de 2023, los fabricantes de medicamentos habían presentado 1.400 solicitudes de designación de terapia innovadora, y se habían concedido 537 (292 fármacos recibieron posteriormente la aprobación de la FDA). Se ha criticado la designación de "innovadora" por sus consecuencias no deseadas, entre ellas que los comunicados de prensa, las etiquetas y los noticieros que hablan de los productos que han recibido esta designación han provocado que los pacientes y médicos sobrestimen su eficacia de las terapias que han recibido esa designación.

Por otra parte, durante las dos últimas décadas, la publicidad de medicamentos dirigida al consumidor se ha convertido en un negocio que supera los US\$6,000 millones anuales. El crecimiento de la publicidad televisiva, junto con la designación de innovador, ha generado confusión entre los pacientes y no hay claridad sobre lo que se puede hacer para contrarrestarlo.

El artículo incluye ejemplos de medicamentos que han recibido la designación de terapia innovadora que se exagera en la publicidad dirigida al consumidor. Habría que determinar si esto es más frecuente en el caso de los medicamentos innovadores que en el de otros medicamentos. La exageración de los beneficios de los medicamentos en la publicidad dirigida al consumidor, junto con el uso de la palabra "innovador" en los comunicados de prensa y en los medios de comunicación, puede distorsionar la percepción de los pacientes sobre el perfil riesgo-beneficio de estos medicamentos y socavar su capacidad para tomar decisiones adecuadamente informadas con datos imparciales.

Evaluar la permisibilidad de este tipo de publicidad es complicado debido a que la definición de "innovación" es subjetiva. En EE UU, la publicidad que exagera los beneficios de estos productos puede considerarse una expresión aceptable de la libertad de expresión, que los consumidores deben evaluar críticamente, como hacen con cualquier otro anuncio, aunque las consecuencias de una promoción engañosa de medicamentos sean más graves.

Para mitigar el problema, los reguladores podrían limitar la información que se puede incluir en los mensajes publicitarios sobre estos productos. La FDA podría instruir a su Oficina de Promoción de Medicamentos de Venta con Receta para que regule el uso del término "innovación" y guíe a los fabricantes a incluir descripciones claras sobre lo que significa el programa cuando hagan afirmaciones sobre la "designación de producto innovador".

Es frecuente que la publicidad de medicamentos no cumpla los estándares establecidos por la FDA, si se comprobara que esto es todavía más probable que suceda cuando se trata de productos designados como innovadores, la FDA podría priorizar la supervisión de los anuncios de estos productos. También podría exigir revisar la publicidad sobre este tipo de medicamentos antes de su divulgación, aunque esto requeriría recursos.

Otra opción es cambiar el nombre del programa a uno que refleje más claramente su propósito y sea menos susceptible de inducir a error. Y otra opción más radical consistiría en prohibir la publicidad dirigida al consumidor.

#### Fuente Original

1. Patel N G, Mohammad A, Ross J S, Ramachandran R. US FDA breakthrough therapy designation and consumer drug advertising: a recipe for confusion, *BMJ* 2024; 384 :e076138 doi:10.1136/bmj-2023-076138

### Seguridad de los fármacos: La FDA ha tenido que hacer frente a constantes dificultades para supervisar la fabricación de fármacos en el extranjero

(*DRUG SAFETY FDA Has Faced Persistent Challenges Overseeing Foreign Drug Manufacturing*)

Government Accountability Office (U.S. GAO), 24-107359, febrero 2024

<https://www.gao.gov/products/gao-24-107359> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (2)

**Tags: buenas prácticas de manufactura, inspecciones de plantas de manufactura, inspecciones en el extranjero, falta de personal en la FDA, estudio de la GAO**

Este testimonio aborda las preocupaciones de larga data sobre cómo la FDA supervisa de la cadena global de suministro de medicamentos, un tema que figura en la Lista de Alto Riesgo desde 2009 [1]. Más del 50% de los fabricantes de medicamentos que abastecen al mercado estadounidense se encuentran en el extranjero.

Las inspecciones que hace la FDA de las plantas de manufactura son fundamentales para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Sin embargo, las perturbaciones causadas por la pandemia y la escasez de personal han hecho que se acumularan las inspecciones de fabricantes extranjeros que siguen pendientes.

Ya habíamos recomendado a la FDA que redujera este retraso y contratara y retuviera a más inspectores [2]. La FDA está tomando medidas para abordar estas recomendaciones y nosotros seguimos monitoreándola.

#### Conclusiones de la GAO

A lo largo de los años, la *Government Accountability Office* (GAO) ha informado sobre los esfuerzos de la FDA para mejorar su supervisión de las plantas de manufactura de medicamentos en el extranjero. La FDA inspeccionó un número relativamente pequeño de establecimientos extranjeros en el año fiscal 1997, pero aumentó significativamente estas cifras durante las dos décadas siguientes, con un pico en el año fiscal 2016. Sin embargo, a partir de marzo de 2020, la FDA pospuso la mayoría de las inspecciones debido a la pandemia de covid-19.

Durante el tiempo en que no se hicieron inspecciones, la FDA utilizó estrategias de inspección alternativas para mantener la supervisión de la calidad en la fabricación de medicamentos. Estas estrategias incluían confiar en inspecciones realizadas por reguladores extranjeros y solicitar y revisar registros y otra información. El aplazamiento de las inspecciones dio lugar a una acumulación de establecimientos que la FDA o bien nunca ha inspeccionado o no los ha inspeccionados en los últimos 5 años. La GAO informó de que este retraso podría alargar el intervalo entre inspecciones y reducir los recursos de que dispone la FDA para otras inspecciones de gran prioridad.

Desde 2007, la GAO también ha informado sobre las dificultades específicas que plantea la realización de inspecciones en el extranjero, ya que pueden suscitar dudas sobre su equivalencia con las inspecciones nacionales. Por ejemplo, en enero de 2022, la GAO informó que, mientras las inspecciones nacionales casi siempre se han realizado sin previo aviso, la práctica de la FDA de anunciar previamente las inspecciones en el extranjero con hasta doce semanas de antelación podría haber permitido que los establecimientos solucionaran los problemas antes de la inspección. Consecuentemente, en comparación con las nacionales, es menos probable que los investigadores observen el verdadero entorno en el que operan cotidianamente los establecimientos extranjeros. Además, la FDA ha recurrido a traductores proporcionados por los establecimientos extranjeros que están siendo inspeccionados, lo que, según los investigadores, puede suscitar dudas sobre la exactitud de la información recopilada por los investigadores de la FDA.

Las plazas vacantes de investigadores para llevar a cabo inspecciones en el extranjero representan otro reto que la GAO ha identificado en múltiples informes. En enero de 2022, la GAO informó que la FDA tenía vacantes persistentes de personal especializado en realizar inspecciones en el extranjero. Esto incluía vacantes entre el personal estadounidense que realiza inspecciones en el extranjero y entre el personal que tiene la FDA en sus oficinas en China y la India.

**Cartas de advertencia de la FDA: polémica en un instituto psiquiátrico - Dos cartas, una dirigida a un psiquiatra, tras el suicidio de un participante en un ensayo.** (*FDA Warning Letters Detail Controversy at Psychiatric Institute — Two letters - one to a psychiatrist - follow reports of a trial participant's suicide*)

Jennifer Henderson

MedPage Today, 2 de abril de 2024

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/109469>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

**Tags: fraude en la investigación, violación de los derechos de los participantes en ensayos clínicos, ensayos clínicos en psiquiatría, desempeño del CEI, eventos adversos en ensayos clínicos en psiquiatría, subreporte de eventos adversos, deficiencias en la implementación de ensayos clínicos**

La FDA ha enviado un par de cartas de advertencia al Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York y a un médico-investigador que trabajaba allí.

Las cartas se refieren a la protección de los sujetos humanos, y siguen de cerca la controversia que rodea la investigación que había dirigido el psiquiatra Bret Rutherford, MD.

### Por qué la GAO realizó este estudio

La FDA es responsable de garantizar la seguridad y eficacia de todos los medicamentos comercializados en EE UU, independientemente de dónde se produzcan. La globalización y la pandemia de covid-19 han complicado la supervisión por parte de la FDA de los más de 4.800 establecimientos que fabrican medicamentos para el mercado estadounidense. La FDA informó que en octubre de 2022, el 58% de estos establecimientos se encontraban en el extranjero. Hace mucho tiempo que la GAO está preocupada por la capacidad de la FDA para supervisar la cadena de suministro de medicamentos, que cada vez es más global, una cuestión que hemos destacado en nuestra serie de alto riesgo desde 2009. Un elemento crítico en la forma como la FDA supervisa la fabricación en el extranjero es a través de las inspecciones a plantas de manufactura en el extranjero.

Este documento analiza lo que se ha encontrado en las inspecciones en el extranjero de la FDA. Durante dos décadas la GAO ha informado en base a estos resultados, incluyendo la información que presentó en enero de 2022 y en su Serie de Alto Riesgo de abril de 2023. Este documento aporta observaciones sobre las inspecciones que ha hecho la FDA a los fabricantes de medicamentos en el extranjero, los desafíos únicos para llevar a cabo estas inspecciones, y los funcionarios de la FDA que las hicieron. Para el trabajo previo de la GAO, se analizaron los datos de inspección y el personal de la FDA asignado a esta tarea, se entrevistó a personal de la FDA -incluyendo a los investigadores de medicamentos que realizan inspecciones en el extranjero- y se revisaron documentos de la agencia. Este documento también incluye actualizaciones sobre los esfuerzos de la agencia para abordar las recomendaciones pertinentes que la GAO había identificado previamente.

### Referencias

1. GAO. High Risk List <https://www.gao.gov/high-risk-list>
2. GAO. Drug Safety: FDA Should Take Additional Steps to Improve Its Foreign Inspection Program. GAO-22-103611 Published: Jan 07, 2022. <https://www.gao.gov/products/gao-22-103611>

Se había informado previamente que un participante en un ensayo clínico para determinar si la levodopa, el medicamento contra el Parkinson, también sirve para tratar la depresión se suicidó [1], y posteriormente se suspendió el ensayo.

Ahora, las cartas de advertencia de la FDA han aportado información sobre las inspecciones que realizó la agencia al comité de ética en investigación (en EE UU se conocen como IRB) del instituto psiquiátrico y al centro de investigación clínica de Rutherford.

Al dirigirse al Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York [2], que forma parte del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia, en la ciudad de Nueva York, los

funcionarios de la FDA indicaron que el CEI del centro no cumplía los requisitos legales que rigen la protección de los seres humanos.

Según la carta, el CEI no preparó, mantuvo ni siguió procedimientos escritos para asegurar la pronta presentación de informes, incluyendo los informes que hay que entregar a los funcionarios institucionales correspondientes y a la FDA.

Por ejemplo, el 9 de agosto de 2021, en una reunión, el CEI determinó que un evento adverso grave de muerte por suicidio era un problema imprevisto que implicaba riesgos para los seres humanos. Sin embargo, el CEI no lo informó a la FDA.

Otros casos que no se informaron a la agencia fueron: el 7 de febrero de 2022, el CEI revisó y debatió un incumplimiento grave por parte de un investigador, quién redujo la dosis de la medicación desviándose de lo que decía el protocolo aprobado por el CEI, añadía la carta. Y el 11 de julio de 2022, el CEI determinó que el hecho de que un investigador no reportara un evento adverso grave al CEI, no estableciera o documentara consistentemente la elegibilidad de los participantes y no realizara todas las evaluaciones requeridas, constituía un incumplimiento grave y sostenido.

Además, el CEI no revisó la propuesta de investigación durante las reuniones convocadas en las que estuvieron presentes la mayoría de sus miembros, y que incluyeron como mínimo a un miembro preocupado especialmente por los aspectos no científicos, continúa la carta.

Los funcionarios de la FDA escribieron en la carta de la agencia a Rutherford [3], que el psiquiatra no pudo garantizar que la investigación clínica se llevara a cabo de acuerdo con un plan institucional.

Aunque la carta que se hizo pública omitía identificadores específicos, se señalaba que, en el momento de hacer el cribado, varios de los sujetos inscritos estaban en tratamiento con antidepresivos y no se sometieron a los requisitos del protocolo: reducción de la medicación y un periodo de lavado.

En concreto, según la carta, los sujetos no dejaron de tomar los antidepresivos durante cinco semividas de eliminación o dos semanas (lo que fuera más largo) antes de su aleatorización.

En última instancia, la FDA señaló en ambas cartas que éstas no pretendían ser una lista exhaustiva de deficiencias.

Según los documentos, el Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York y Rutherford disponían de 15 días hábiles a partir de la recepción de las respectivas cartas para notificar a la FDA las medidas que hubieran adoptado o tuvieran previsto adoptar en relación con las infracciones. De no abordar el asunto, se podrían adoptar medidas reglamentarias.

Un portavoz del instituto psiquiátrico escribió un correo electrónico a MedPage en el que hacía las siguientes observaciones: "El Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York está plenamente comprometido con la protección de la salud y la seguridad de todos los participantes en los programas. Aunque no podemos hacer comentarios sobre una revisión en curso, seguiremos trabajando con la FDA en relación con este asunto."

Por su parte, Rutherford ya no es miembro del departamento de psiquiatría de Columbia ni trabaja en el Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York. No respondió inmediatamente a la solicitud de comentarios de MedPage Today.

#### Referencias

1. Maria Sole Campinoti. After reported suicide of participant, human research studies suspended at psychiatric institute affiliated with Columbia University, 11 de agosto de 2023 <https://www.cnn.com/2023/08/11/us/columbia-university-psychiatric-research-suspended/index.html>
2. FDA. New York State Psychiatric Institute IRB, 21 de marzo de 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/new-york-state-psychiatric-institute-irb-670989-03212024>
3. FDA. Bret R. Rutherford, M.D. MARCS-CMS 670544 — March 21, 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bret-r-rutherford-md-670544-03212024>

**Una propuesta de la FDA para la revisión de protocolos de investigación por un CEI único: Proceda con precaución.**  
(*A Proposal by the U.S. Food and Drug Administration for Reliance on Single Institutional Review Boards: Proceed Only With Caution*).

Spellecy R, Thompson N, Nattinger AB.

*Ann Intern Med.* 2024 Mar;177(3):383-384. doi: 10.7326/M23-2152. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38346309.

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2152#tab-citations>

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

**Tags: centralizar la revisión ética de protocolos de investigación, comités independientes de ética en investigación, CEI comerciales, descuidar la ética en la investigación con seres humanos, CEI único, desempeño de CEI**

Esta lista no es exhaustiva, y somos conscientes de que los CEI comerciales tratan de operar de forma que se minimicen las preocupaciones éticas y los conflictos de interés. Sin embargo, los conflictos de interés podrían persistir. Nuestra recomendación final debería reconocer los conflictos institucionales generados por el modelo de negocio de los CEI comerciales, y determinar si se puede desarrollar un modelo de gestión para abordarlos.

Compartimos el objetivo de la FDA de reducir los costes y el tiempo que se requiere para la aprobación de los protocolos, porque pueden agilizar la aprobación de nuevas terapias. Además, reconocemos que mejorar la calidad y la eficacia podría reducir la eficiencia. Sin embargo, también reconocemos la disyuntiva entre revisiones eficientes y revisiones de calidad, y la necesidad de encontrar un equilibrio.

En resumen, no se han establecido los supuestos en los que se basan las ventajas esperadas de la propuesta de CEI único que ha hecho la FDA. No se han abordado los riesgos éticos derivados

de los conflictos de interés institucionales, a pesar de los claros incentivos financieros inherentes al modelo de negocio con ánimo de lucro. Estas preocupaciones éticas no abordadas suponen una amenaza real para la supervisión ética de los ensayos clínicos. Dada esta situación, sostenemos que la FDA

debe proceder con más cautela y se deben establecer formas de medir la calidad de todos los CEI. El potencial para socavar la confianza en nuestro sistema regulador, los ensayos clínicos y la ciencia en general es demasiado alto como para proceder con la norma propuesta antes de abordar estas cuestiones.

## La FDA traiciona a los pacientes al negarse a aplicar la ley de información de resultados de los ensayos clínicos

*(Patients betrayed as FDA refuses to enforce clinical trial reporting law)*

Till Bruckner

Transparimed, 24 de febrero de 2024

<https://www.transparimed.org/single-post/fda-fdaaa-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

**Tags: divulgar los resultados de los ensayos clínicos, obligaciones de la FDA, UAEM, transparencia de los ensayos clínicos, reguladores laxos, recursos de la FDA, informar resultados de los ensayos clínicos, CSR**

El pasado 23 de febrero, las esperanzas que los pacientes estadounidenses tenían en que la investigación médica fuera más transparente se esfumaron, porque la FDA se negó rotundamente a hacer cumplir una ley que obliga a divulgar los resultados de muchos ensayos clínicos para fármacos y dispositivos médicos.

El anuncio de la FDA se produjo en respuesta [1] a una petición ciudadana presentada por el grupo internacional estudiantil de las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales (UAEM o *Universities Allied for Essential Medicines* [2]), la cual aboga por que haya mayor transparencia en los ensayos clínicos, en varios países de Norteamérica y Europa.

### Antecedentes

Tras una serie de escándalos notorios relacionados con que las empresas farmacéuticas habían ocultado evidencia médica, el Congreso aprobó en 2007 la Ley de Enmiendas a la FDA con un contundente apoyo bipartidista. La ley obliga a las empresas farmacéuticas, los fabricantes de dispositivos médicos, las universidades y los hospitales a publicar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos en el registro público ClinicalTrials.gov [3], en el plazo de un año desde que se completa el ensayo.

Sin embargo, a pesar de que miles de ensayos carecen de resultados en el registro, la FDA aún no ha impuesto ni una sola multa.

### ¿Qué exigía la petición ciudadana?

La petición ciudadana exigía que la FDA:

1. Emitiera más advertencias y empezara por fin a imponer multas
2. Centrara sus acciones coercitivas en los ensayos más importantes
3. Publicara una lista de las advertencias que ha emitido.

### ¿Cuál fue la respuesta de la FDA?

La FDA se negó a comprometerse a emitir más advertencias, se negó a imponer multas y afirmó que, de todos modos, ya se estaba centrando en los ensayos más importantes.

El único elemento de la petición que la FDA concedió fue hacer pública una lista de las advertencias que ha emitido. (Esta lista ya está en línea [4] y se actualizará trimestralmente).

En palabras de Marguerite O'Riordan, responsable de abogacía de TranspariMED:

"La respuesta de la FDA es sumamente decepcionante. Justo cuando las agencias reguladoras de toda Europa se están preparando para hacer cumplir las nuevas leyes para informar sobre ensayos clínicos, la agencia federal estadounidense encargada de proteger a los pacientes anuncia públicamente que seguirá permitiendo que poderosas empresas e instituciones violen la ley con impunidad. Los pacientes de EE UU merecen algo mejor que eso".

### Respuesta de la FDA en detalle

A continuación, se incluyen extractos de la respuesta de la FDA, con comentarios de TranspariMED.

"La FDA se toma en serio su papel de hacer cumplir los requisitos de registro y divulgación de resultados en ClinicalTrials.gov... [5]".

TranspariMED: No, FDA, está claro que no.

"La FDA señala que el resumen de resultados que está disponible en el banco de datos de ClinicalTrials.gov [6] es solo una parte de la información más amplia y exhaustiva sobre seguridad y eficacia que se puede presentar a la FDA junto a las solicitudes de comercialización para ser revisada por esta agencia".

TranspariMED: Es cierto, los Informes de Estudios Clínicos (CSR o Clinical Study Reports) incluyen datos mucho más detallados. Qué ironía: mientras que la EMA y Health Canada hacen públicos los Informes de Estudios Clínicos, la FDA se niega a publicar estos documentos.

"En la medida en que su petición solicita que la FDA tome medidas para hacer cumplir la ley, la FDA rechaza tal petición... la acción legal... puede consumir muchos recursos y tiempo... Construir un caso de aplicación de la ley requiere identificar toda la evidencia y determinar qué testigos van a declarar... los procedimientos iniciales pueden ser largos... una parte responsable puede apelar...".

TranspariMED: Cierto, pero si la FDA hiciera cumplir la ley unas cuantas veces (en lugar de anunciar públicamente que

seguirá sin hacer nada), la mayoría de las empresas e instituciones captarían el mensaje y se adaptarían rápidamente. Además, parece que la FDA nunca ha solicitado fondos adicionales al Congreso para hacer cumplir esta ley [7].

«La FDA centra [sus esfuerzos para hacer cumplir la ley] cuando se trata de ensayos clínicos con productos que no han sido aprobados y en los que se pretende que el producto responda a una necesidad importante de salud pública (por ejemplo, la covid-19 y los ensayos pivotaes de productos que la FDA aprobó recientemente) y en los ensayos que incluyen poblaciones vulnerables (por ejemplo, pediátricos o participantes con discapacidades cognitivas)".

TranspariMED: No es verdad. Hasta la fecha, muchos de los esfuerzos de la FDA por hacer cumplir la ley se han centrado en ensayos clínicos que tienen mínima importancia desde el punto de vista clínico o de la salud pública.

*La respuesta completa de la FDA se puede consultar aquí [8]. La petición ciudadana original de las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales (que ofrece un análisis exhaustivo de la ley y de las lagunas en su aplicación) se encuentra aquí [9]. El sitio web de las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales contiene una descripción general de su trabajo en curso sobre la transparencia en los ensayos clínicos [10]. Si eres estudiante y quieres unirse a la lucha por la transparencia de los ensayos clínicos, considera la posibilidad de unirse a las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales [11].*

## Respuesta de la FDA a una solicitud de mayor transparencia

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

**Tags: UAEM, transparencia de los ensayos clínicos, divulgar resultados de los ensayos clínicos, recursos de la FDA para asegurar la divulgación de resultados de los ensayos clínicos, la FDA y las sanciones**

La ley de enmiendas a la FDA (*FDA Amendments Act*), aprobada en 2007, exige que los patrocinadores de los ensayos registren los estudios en una base de datos federal, ClinicalTrials.gov, en un plazo de 21 días tras la inscripción del primer participante, y divulguen un resumen de los resultados en un plazo de 12 meses tras la fecha de finalización del ensayo. En 2017 entró en vigor una norma para fortalecer los requisitos de presentación de informes.

Sin embargo, según ha informado Ed Silverman, la FDA no tiene intención de utilizar su poder para obligar a los patrocinadores de ensayos clínicos, ni a los investigadores, a registrar los ensayos y publicar los resultados.

Hace un año, *Universities Allied for Essential Medicines* (UAEM), una organización sin ánimo de lucro dirigida por estudiantes de medicina que se dedica a promover la transparencia en la investigación y el acceso a los medicamentos, presentó una solicitud a la FDA en la que decían que la agencia no había exigido el cumplimiento de la ley, por lo que su incumplimiento era "generalizado".

## Referencias

1. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 20, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>
2. Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d.). <https://www.uaem.org/>
3. ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/>
4. Pre-Notices for potential noncompliance. U.S. Food And Drug Administration. April 11, 2024. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance>
5. ClinicalTrials.gov. (n.d. b). <https://clinicaltrials.gov/>
6. ClinicalTrials.gov. (n.d. c). <https://clinicaltrials.gov/>
7. DeGroot, L. FDA declines to issue fines for noncompliant trial reporting. Endpoints News. February 23, 2024. <https://endpts.com/fda-declines-to-issue-fines-for-noncompliant-trial-reporting/>
8. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 20, 2024b. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>
9. Citizen Petition from Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 23, 2023. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0001>
10. News — Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d.). <https://www.uaem.org/news?tag=ClinicalTrials&category=North%20America>
11. Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d. b). <https://www.uaem.org/>

La UAEM citó numerosos ensayos clínicos cuyos patrocinadores e investigadores no habían sido monitoreados adecuadamente por la FDA, y dijo que esta falta de adherencia impide que la población tenga acceso a información que podría salvar vidas. Según la solicitud, el problema amenaza "la salud y los derechos a la información de pacientes vulnerables".

En su respuesta, la FDA dijo que es poco probable que imponga multas o emita los denominados avisos de incumplimiento, porque eso consumiría muchos de sus recursos y prefieren confiar en el cumplimiento voluntario, conservando su derecho a considerar la imposición de sanciones cuando se infrinja la normativa. Por otra parte, la FDA accedió a crear un portal que contenga los avisos enviados a las empresas, universidades e investigadores que no registren los ensayos clínicos o no divulguen sus resultados.

La falta de acceso a la información puede afectar negativamente las decisiones de tratamiento y los costes de la atención en salud.

Según *FDA Trials Tracker*, un sitio web creado por investigadores del Reino Unido para monitorear a la FDA. No se han comunicado los resultados de aproximadamente el 23% de los más de 20.800 ensayos registrados. El sitio calcula que la FDA podría haber impuesto multas por valor de casi US\$63.000 millones, pero hasta ahora no ha cobrado nada.

La FDA sólo empezó a enviar avisos de incumplimiento hace dos años y hasta febrero de 2024 había enviado 130. Sin embargo, sólo ha amenazado con imponer multas por no publicar los resultados de los estudios en ClinicalTrials.gov en cinco ocasiones.

La UAEM también instó a la FDA a publicar una guía explicando cómo exigirá el cumplimiento de la normativa. Esta estrategia debería establecer prioridades para medicamentos y dispositivos sin alternativas, ensayos para abordar emergencias

de salud pública y estudios centrados en enfermedades que afectan de manera desproporcionada a comunidades marginadas. La FDA estuvo de acuerdo con la propuesta, pero solo la aplicará cuando la agencia decida revisar la guía sobre lo que hay que hacer para mejorar el seguimiento de los ensayos clínicos.

#### Fuente Original

1. Silverman Ed. FDA gives a mixed response to a petition seeking greater clinical trial transparency. Statnews, 22 de febrero de 2024

## Los defensores de los pacientes critican el contrato entre la FDA y Denver Health

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras 2024; 27(2)

### Tag: Sistema de vigilancia, datos reales de los pacientes sobre los programas de tratamiento de opiáceos

Según informa Statnews [1], varios grupos de defensa de los pacientes critican la propuesta de la FDA de trabajar con un sistema de vigilancia de Denver Health para monitorear el uso indebido de opiáceos de venta con receta, debido a sus antiguos vínculos con la industria farmacéutica. Se trata del sistema RADARS (*Research, Abuse, Diversion, and Addiction-Related Surveillance*), creado originalmente por Purdue Pharma, como programa interno de la empresa para vigilar el consumo de opioides. Purdue Pharma vendió el programa a la Autoridad de Salud y Hospitales de Denver (*Denver Health and Hospital Authority o DHHA*). El sistema RADARS recoge principalmente información que aportan los pacientes sobre los programas de tratamiento con opiáceos, razón por la que la FDA está interesada en sus datos.

Pero RADARS también colabora con la industria farmacéutica en algunos aspectos que los grupos de defensa de los pacientes consideran problemáticos. Por ejemplo, RADARS ofrece servicios de consultoría a las empresas farmacéuticas cuando se preparan para las reuniones con los paneles asesores de la FDA. Estas reuniones las convoca la agencia para determinar si un medicamento se debe recomendar para un uso concreto.

Además, los defensores sostienen que hay más fuentes independientes de datos que podrían ayudar a la FDA a vigilar el uso indebido de opioides de venta con receta y otros medicamentos. Como ejemplo mencionan a la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*), que es parte del ministerio de salud.

El mes pasado, la organización *Physicians for Responsible Opioid Prescribing* escribió en una carta a la FDA "RADARS y su personal han proporcionado a los fabricantes de opioides un conjunto único de servicios para ayudarles a evitar las regulaciones y vender más opioides. Estos servicios incluyen presionar a las agencias reguladoras internacionales, federales y estatales, y publicar artículos engañosos en revistas médicas". También presentaron objeciones *Public Citizen, Doctors for America, National Center for Health Research, Prevent Opioid Abuse y Partnership for a Drug-Free New Jersey*.

Una de las principales preocupaciones planteadas por estos grupos son los vínculos iniciales con Purdue Pharma. Aunque RADARS ya no está vinculado a la empresa, a la que se culpó ampliamente de desencadenar la crisis de los opiáceos mediante la comercialización engañosa de su analgésico OxyContin, los defensores sostienen que la FDA debería saber que no debe firmar un contrato con la organización.

Sin embargo, una portavoz de la Autoridad de Salud y Hospitales de Denver mantuvo que RADARS es "simplemente un servicio prestado por la DHHA". El sistema RADARS tiene muchos suscriptores que sólo compran datos. Tenemos entendido que estas empresas comparten los datos con la FDA. No ofrecemos ningún servicio adicional, como intentar promocionar o comercializar un medicamento. Todos los suscriptores tienen la misma relación contractual con DHHA. Ninguno recibe servicios o derechos especiales".

El año pasado, personal de RADARS fueron coautores de un artículo en *Clinical Drug Investigation* financiado por Collegium Pharmaceutical. El artículo examinaba las fórmulas disuasorias del abuso de medicamentos como por ejemplo Xtampza ER, comercializado por Collegium, y concluía que la tecnología era útil. Xtampza ER es una versión de liberación prolongada de la oxycodona.

En septiembre de 2020, el director ejecutivo de RADARS testificó en una reunión del comité asesor de la FDA en nombre de Purdue Pharma; y previamente, en febrero de 2018, RADARS y Purdue Pharma coordinaron una respuesta para oponerse a una petición ciudadana para que se retirara del mercado a los opioides de dosis ultra alta.

Otra cuestión es que los datos recopilados por RADARS pueden no ser adecuados. Gran parte de la información procede de terceras fuentes, como los centros de control de intoxicaciones, en los que no se debería confiar para determinar la seguridad o el riesgo de un medicamento, según Lewis Nelson, experto en toxicología que preside el Departamento de Medicina de Urgencias del Hospital Universitario de Newark (Nueva Jersey).

#### Fuente Original

1. Ed Silverman , FDA is blasted by advocates for pursuing a deal with data provider that has ties to opioid makers, Statnews, Jan. 4, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/01/04/fda-opioid-radars-purdue-collegium/>

## La FDA emite varias cartas de advertencia por fabricación insalubre y la venta en línea de Mounjaro y Ozempic no autorizados

(FDA unleashes multiple warning letters targeting insanitary manufacturing and online sales of unapproved Mounjaro, Ozempic)

Fraiser Kansteiner

FiercePharma, 14 de febrero de 2024

<https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-unleashes-multiple-warning-letters-targeting-insanitary-manufacturing-and-online-sales>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tags: medicamentos genéricos fabricados en India, inspecciones de plantas de manufactura en India, Madhu Instruments, calidad de los medicamentos importados, plata de manufactura insalubre**

Después de una breve tregua, durante las últimas semanas, la FDA ha emitido una serie de cartas de advertencia dirigidas tanto a infracciones de manufactura como a la venta en línea de medicamentos para adelgazar (Ver <https://www.fiercepharma.com/warning-letters>).

En relación con la producción, la FDA reprendió a la empresa india de oftalmología Madhu Instruments en una carta fechada el 1 de febrero [1]. La FDA expresó preocupaciones después de inspeccionar las fábricas de Madhu Instruments en Nueva Delhi entre el 11 y el 21 de octubre de 2022, lo que resultó en un Formulario 483.

Al final, el 31 de mayo de 2023, la FDA emitió una alerta a las importaciones de Madhu Instruments. A pesar de que la empresa respondió al Formulario 483 de la FDA en noviembre de 2022, la respuesta fue considerada insatisfactoria. En última instancia, la FDA determinó que ciertos productos fabricados en la planta de Madhu Instruments están adulterados debido a que han sido preparados, envasados o conservados en condiciones insalubres. Además, la FDA señaló que estos productos podrían estar "contaminados con suciedad" o "ser nocivos para la salud".

La preocupación por la higiene no se detuvo ahí, ya que los investigadores de la FDA criticaron a la empresa oftalmológica por la limpieza general de su planta. En concreto, observaron que las instalaciones de Madhu Instruments estaban en un "estado de deterioro". Se encontró pintura descascarillada en los techos de las salas de fabricación, así como una bolsa de plástico que cubría un filtro HEPA en la zona de fabricación, lo que impedía el flujo de aire. Además, encontraron azulejos rotos en la base de la pared de las salas de fabricación que tenían "residuos adheridos".

La planta de Madhu Instruments no es adecuada para la producción de fármacos y dispositivos, explicó la FDA. El organismo regulador también señaló que el equipo de fabricación estaba "visiblemente sucio" y "manchado".

Fundada en 1989, Madhu Instruments afirma en su página web que aspira a convertirse en el "líder indiscutible" en la parte de su negocio dedicada a la industria oftalmológica.

"Nuestro compromiso con la calidad es primordial y creemos que todo ser humano tiene derecho a recibir buenos servicios de salud, por lo que fabricar dispositivos 100% fiables a través de la innovación progresiva y constante no es sólo nuestra pasión, sino un compromiso con nuestra visión", afirma Madhu Instruments en su página web.

En febrero, la FDA también envió cartas de advertencia a US Chem Labs, con sede en Miami [2], y a Synthetix, ubicada en Nueva York [3]. Ambas empresas fueron acusadas de vender versiones no aprobadas de medicamentos contra la obesidad y la diabetes de Novo Nordisk y Eli Lilly: semaglutida y tirzepatida, respectivamente. La semaglutida de Novo se comercializa como Ozempic y Rybelsus para tratar la diabetes tipo 2, y bajo el nombre de Wegovy para tratar la obesidad. Por su parte, la tirzepatida de Lilly se conoce como Mounjaro para la diabetes y Zepbound para la pérdida de peso.

Según la FDA, tanto US Chem como Synthetix indicaban en sus sitios web que los medicamentos GLP-1 ilícitos eran "productos químicos para investigación exclusivamente" y "no aptos para el consumo humano", a pesar de contar con evidencia que mostraba lo contrario.

US Chem también comercializa el péptido timalina, alegando que puede reforzar el sistema inmunitario y el metabolismo. En su carta de advertencia, la FDA se mostraba "especialmente preocupada" por el hecho de que la empresa comercializara este fármaco para su uso en pediatría.

Además de ser versiones no aprobadas de medicamentos ya establecidos y comercializados, las versiones de semaglutida y tirzepatida de US Chem y Synthetix se consideran marcas engañosas porque las empresas no incluyeron un etiquetado con las instrucciones para su uso adecuado.

Con la ayuda de la FDA, tanto Eli Lilly como Novo Nordisk durante los últimos meses han tomado medidas contra las versiones falsificadas de sus medicamentos. Es probable que el fenómeno del mercado negro de los medicamentos GLP-1 esté relacionado, al menos en parte, con la elevada demanda y la persistente escasez de los medicamentos de ambas empresas.

La semana pasada, Novo Nordisk llegó a un acuerdo confidencial con dos vendedores de versiones galénicas de semaglutida en Florida [4]. Este acuerdo incluye medidas cautelares permanentes que requieren que los vendedores dejen de utilizar las marcas registradas de Novo e informen durante un año que las versiones magistrales de Ozempic y Wegovy no han superado los estándares de seguridad y eficacia que exige la FDA para los medicamentos aprobados.

Ha sido un año muy activo para la FDA, que en enero envió varias cartas de advertencia. A finales del mes pasado, la empresa mexicana Glicerinas Industriales, proveedora de componentes de medicamentos como la glicerina a los fabricantes farmacéuticos, recibió una carta de advertencia citando deficiencias en las pruebas de productos y en la documentación [5].

## Referencias

1. FDA. Madhu Instruments Private Limited, 1 de febrero de 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/madhu-instruments-private-limited-659694-02012024>
2. FDA. US Chem Labs, 7 de febrero de 2024. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/us-chem-labs-669074-02072024>
3. FDA. Synthetix Inc. DBA Helix Chemical Supply. 7 de febrero de 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/synthetix-inc-dba-helix-chemical-supply-668918-02072024>
4. Dunleavy, Kevin. Novo Nordisk settles with 2 Florida sellers of compounded Ozempic. FiercePharma, Feb 9, 2024 12:52pm <https://www.fiercepharma.com/pharma/novo-nordisk-settles-2-florida-sellers-compounded-ozempic>
5. Keenan J. FDA slams Glinsia with another warning letter after it blew off an inspection in 2022 FiercePharma, 24 de enero de 2024 <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/fda-slams-glinsia-another-warning-letter-after-it-blew-inspection-2022>

**Nota de Salud y Fármacos.** El 9 de abril de 2024, Endpoints informó [1] que la farmacéutica Kilitch Healthcare, con sede en la India, recibió una carta de advertencia de la FDA, fechada el 28 de marzo de 2024, en referencia a una inspección de sus instalaciones en Mumbai en octubre de 2023.

Según la carta, la instalación estaba en "mal estado", y los inspectores de la FDA notaron pintura descascarada, manchas y residuos.

### La FDA de EE UU intensificará las inspecciones de las plantas de manufactura de medicamentos en India.

*(US FDA to boost inspections of drug manufacturing units in India)*

Rishika Sadam, Leroy Leo

Reuters, 27 de febrero de 2024

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-boost-inspections-drug-manufacturing-units-india-2024-02-27/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tag: inspecciones de unidades de fabricación de medicamentos, preocupación por la calidad de los medicamentos, importación medicamentos India**

El organismo regulador de medicamentos de EE UU está dispuesto a aumentar el número de inspecciones a las plantas de manufactura de medicamentos en India en 2024, en respuesta a la creciente preocupación por la calidad de los medicamentos, dijo a Reuters un alto ejecutivo de la FDA.

En 2023, la FDA realizó más de 200 inspecciones en la India, tras una pausa en las inspecciones no anunciadas durante la pandemia.

"Estamos poniendo todo nuestro empeño en aumentar el número de inspecciones (...) y tratando de conseguir que más investigadores de medicamentos trabajen aquí", declaró el martes Sarah McMullen, directora de la FDA en India.

La noticia se produce en un momento en que la industria farmacéutica india, que mueve US\$42.000 millones quiere

La agencia descubrió que la empresa estaba inventando o cambiando resultados de muestras que no cumplían con los requisitos adecuados. Además, los empleados operaron equipos sin utilizar gafas, se inclinaron sobre frascos de gotas para los ojos abiertos y no desinfectaron los componentes que tocaban las paredes de las instalaciones.

Los inspectores detectaron flujos de aire turbulentos en áreas asépticas; y descubrieron que la empresa estaba registrando datos ambientales, como muestras de aire y horas de inicio y finalización del recuento de partículas no viables, seis meses después de que se fabricaran los lotes de medicamentos.

En noviembre, la FDA solicitó la retirada de 27 productos en forma de gotas para ojos y gel, pero Kilitch también retrasó el inicio de la retirada de medicamentos unas tres semanas.

El 23 de octubre se emitió una alerta a la importación de los productos de esta empresa. El 10 de noviembre, la FDA consideró inadecuada la respuesta de Kilitch al Formulario 483.

## Referencia

1. Anna Brown. Indian pharma receives FDA warning letter for barefoot employees and general 'disrepair'. Endpoints, 9 de abril de 2024 <https://endpts.com/indian-pharma-receives-fda-warning-letter-for-barefoot-employees-and-general-disrepair/>

aumentar su presencia global, y el gobierno presiona a los productores de medicamentos para que se adhieran a las buenas prácticas de fabricación y cumplan los estándares mundiales.

El año pasado, la OMS relacionó la muerte de decenas de niños en Gambia con medicamentos fabricados en la India.

Estados Unidos recibe el 30% de las exportaciones totales de productos farmacéuticos de la India.

McMullen afirmó que la industria farmacéutica india debe invertir más en automatización para mejorar el cumplimiento de las normas.

Mientras el gobierno indio invierte en la creciente industria farmacéutica, lo que también es necesario es invertir en aumentar los recursos del organismo regulador de medicamentos del país para mejorar la supervisión de la industria, añadió McMullen.

**Uso de comités de supervisión de datos en los ensayos clínicos, Guía para la industria***(Use of Data Monitoring Committees in Clinical Trials, Guidance for Industry)*

FDA, febrero 2024

<https://www.fda.gov/media/176107/download> (de acceso libre en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)***Tags: comité de monitoreo de datos, comité de monitoreo de datos y seguridad, ensayos clínicos que requieren comité de monitoreo de datos, ensayos clínicos adaptativos****Introducción**

Esta guía incluye recomendaciones para ayudar a los patrocinadores de ensayos clínicos a determinar

(1) cuándo sería útil establecer un comité de monitoreo de datos-CMD (DMC, por sus siglas en inglés, también conocido como comité de monitoreo de datos y seguridad [DSMB, por sus siglas en inglés] o comité de monitoreo de datos y seguridad [DSMC, por sus siglas en inglés] o comité independiente de monitoreo de datos [IDMC, por sus siglas en inglés]) para el monitoreo del ensayo y

(2) qué procedimientos y prácticas se deberían considerar para guiar su funcionamiento.

Esta guía actualiza la guía para patrocinadores de ensayos clínicos "Establecimiento y funcionamiento de los comités de monitoreo de datos de ensayos clínicos" publicada en marzo de 2006 (la guía de 2006) (*Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees issued in March 2006*). Una vez finalizada, esta guía sustituirá a la de 2006.

Entre los cambios significativos en la estructura y el funcionamiento de los CMD desde que se publicó la guía de 2006 se incluyen:

- El mayor uso de los CMD en ensayos de tamaño modesto, como se refleja en el banco de datos de ensayos clínicos alojado en ClinicalTrials.gov.

- Una tendencia a que los estatutos de los CMD sean más largos y detallados.
- Un mayor uso de CMD cuando se implementan ensayos clínicos adaptativos con ciertos diseños.
- Un mayor uso de algunos CMD para supervisar todo un programa de desarrollo clínico, en lugar de un ensayo clínico único.
- La posibilidad de ampliar las funciones de un CMD; por ejemplo, para que revisen los datos agregados para que informen sobre la seguridad del producto que se utiliza en los ensayos que forman parte de una solicitud de nuevo fármaco en investigación.

- Una mayor globalización del desarrollo de productos médicos y el uso de ensayos multirregionales con CMD.

A los efectos de esta guía, un CMD es un grupo de personas con experiencia relevante que revisa periódicamente los datos acumulados de uno o más ensayos clínicos y recomienda al promotor si debe continuar, modificar o detener un ensayo o ensayos. El patrocinador establece el CMD del ensayo clínico, pero éste debe ser independiente del patrocinador y de la realización del ensayo (véase la sección VII de esta guía).

En general, las guías de la FDA no asignan responsabilidades legalmente exigibles. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y solo se deben considerar como recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o legales específicos. El uso de la palabra "debería" en las guías de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

**Guía de la FDA para que los patrocinadores cobren por los medicamentos que se prueban en ensayos clínicos**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)***Tags: acceso al producto experimental, acceso ampliado a medicamentos, pago por medicamentos experimentales en ensayos clínicos, responsabilidades de los promotores de ensayos clínicos**

La FDA ha publicado una guía final que describe cómo los patrocinadores pueden cobrar por los medicamentos que testan en ensayos clínicos que forman parte de una solicitud de nuevo fármaco en investigación (en inglés *Investigational New Drug IND*), durante los ensayos clínicos o a través de programas de acceso ampliado [1].

*Pharmaceutical Technology* dice que esta guía sustituye a la publicada en junio de 2016, y explica lo que tendrá que hacer el patrocinador para poder cobrar el medicamento en investigación, garantizando al mismo tiempo que no empeore la carga financiera para los participantes [2]. La guía también explica cómo el patrocinador puede cobrar cuando el ensayo clínico es ciego y controlado sin comprometer el ciego.

Si bien la FDA permite que los patrocinadores cobren por el fármaco cuando se utiliza en un estudio clínico después de haber recibido el permiso de comercialización o a través del acceso ampliado, la agencia exige que los patrocinadores aporten pruebas razonables de que el cobro no interferirá con el desarrollo del fármaco y lo documenten [2].

La FDA también deja claro que los patrocinadores deben demostrar que solo se puede hacer el ensayo clínico si pueden recuperar el extraordinario costo del producto, y tienen que presentar la documentación que respalda sus cálculos. La FDA sugiere algunas razones como "la complejidad de fabricación, la escasez de un recurso natural, la gran cantidad de fármaco necesaria (por ejemplo, en función del tamaño o la duración del ensayo), o alguna combinación de estas u otras circunstancias extraordinarias". La agencia aclaró que el carácter

"extraordinario" de estos costes se evaluaría en relación con la situación financiera de una empresa.

#### Referencias

1. FDA. Charging for Investigational Drugs Under an IND. Questions and Answers. Guidance for Industry. Febrero 2024 <https://www.fda.gov/media/176308/download>

2. Akosua Mireku. FDA maps out process for sponsors to charge for drugs in clinical trials'. Pharmaceutical Technology, February 15 2024 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/fda-maps-out-process-for-sponsors-to-charge-for-drugs-in-clinical-trials/?cf-view>

### Borrador de guía de la FDA sobre consentimiento informado

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)

**Tags: armonizar la regulación de la investigación en humanos, mejorar la comprensión del consentimiento informado, organizar la información que aparece en el consentimiento informado**

Según un nuevo borrador de guía [1], la FDA quiere que los patrocinadores y los investigadores que realizan ensayos clínicos presenten información a los participantes en el ensayo o a sus representantes de manera temprana y concisa, porque puede ayudar a facilitar el dialogo entre el posible sujeto y un investigador. La guía también propone algunas estrategias de comunicación que se pueden utilizar para garantizar que la información sea más accesible.

*Regulatory News* afirma que cuando el Congreso aprobó la Ley de Curas del Siglo XXI (Ley de Curas) en 2016, los legisladores actualizaron la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos, también conocida como Regla Común, para garantizar que los participantes en los ensayos clínicos estuvieran mejor informados sobre los ensayos; y la FDA propuso una norma con requisitos idénticos [2]. El 29 de febrero, la FDA y la Oficina para la Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) publicaron un borrador de guía para que los patrocinadores e investigadores puedan cumplir con esas normas.

La versión revisada de la Regla Común requiere que los participantes en el ensayo clínico o sus representantes legalmente autorizados reciban un consentimiento informado en lenguaje conciso y fácil de entender, que los ayude a decidir por qué deben o no participar en el ensayo. La guía establece cómo se debe presentar la información clave en el consentimiento informado, incluye recomendaciones sobre el tipo de información que se debe incluir, cómo se debe organizar y cómo

se debe presentar cuando se trata de ensayos clínicos con medicamentos, dispositivos y productos biológicos.

"Utilizar frases simples y lenguaje sencillo, así como herramientas de formato y organización, y los investigadores descubrieron que presentar la información en un formato de burbuja discreto, organizado o agrupado por temas, puede facilitar la comprensión del consumidor", dijo la FDA. "En el apéndice del borrador de la guía, hay un ejemplo de cómo se presenta una sección de información clave utilizando el formato de burbuja" [2].

Si bien el objetivo es presentar información clave de manera concisa para no abrumar a los participantes en el ensayo, la guía señala que se puede incluir información complementaria en la sección de información clave cuando pueda ser importante para que el participante tome una decisión. Agrega que el Comité Asesor sobre Protección de la Investigación en Humanos (SACHRP, por sus siglas en inglés) del HHS tiene recomendaciones sobre cómo presentar dicha información para que sea consistente con las disposiciones de la Regla Común [2].

#### Referencias

1. FDA. Key Information and Facilitating Understanding in Informed Consent for FDA-Regulated Clinical Investigations; Draft Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and Institutional Review Boards; Availability FDA-2022-D-2997 <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2022-D-2997/> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/key-information-and-facilitating-understanding-informed-consent-guidance-sponsors-investigators-and>
2. Ferdous Al-Faruque. FDA recommends participants receive key trial information early, concisely. *Regulatory News*, 4 de marzo de 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/3/fda-recommends-participants-receive-key-trial-info>

## África

### Identificación y cálculo de costes de los vacíos comunes en la regulación farmacéutica de África Central y Occidental

(*Identifying and costing common gaps in Central and West Africa pharmaceutical regulation*).

Alfonso CP, N'Jambong GB, Magdy A, Di Trapani L, Kuwana R et al

*Front Med* (Lausanne). 2024;11:1362253. doi: 10.3389/fmed.2024.1362253.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11042247/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (2)

**Tags: vacíos regulatorio, regulación de medicamentos en África, agencias regionales de medicamentos**

**Antecedentes:** Fortalecer los mecanismos de regulación es crucial para catalizar el acceso a productos médicos y tecnologías de salud seguras y eficaces para todos. Para la recién creada

Agencia Africana de Medicamentos, podría ser decisivo identificar y subsanar las deficiencias normativas que comparten los países mediante enfoques regionales.

**Objetivos General:** Este estudio original muestra las brechas que comparten diez autoridades reguladoras nacionales y formas para abordarlas a escala regional.

**Objetivos:** El estudio utilizó los resultados de la autoevaluación de las agencias nacionales regulatorias (ANR) para identificar lagunas comunes en cuatro pilares reguladores críticos y estimar el coste de abordarlas desde perspectivas regionales para elevar el nivel de madurez de las instituciones reguladoras.

**Métodos:** estudio transversal utilizando la herramienta de evaluación comparativa global de la OMS (*WHO Global Benchmarking Tool o GBT*), entre 2020 y 2021, con cinco autoridades de los estados miembros de la Comunidad Económica de los Estados de África Central y la Comunidad

Económica de los Estados de África Occidental que utilizan el francés y el español como lengua franca.

**Resultados:** Las diez autoridades nacionales reguladoras operaban en un enfoque no formal y reactivo (ML1-2), dificultando su capacidad para garantizar la calidad de productos médicos y tecnologías para la salud, y de responder adecuadamente a las emergencias de salud pública. Se identificaron vacíos comunes en cuatro pilares reguladores críticos: buenas prácticas regulatorias, preparación para emergencias de salud pública, sistemas de gestión de la calidad y productos médicos de calidad inferior y falsificados, el coste global para subsanar las deficiencias se estimó en US\$3,3 millones.

### El proceso de ratificación del Tratado por el que se crea la Agencia Africana de Medicamentos: perspectivas de las agencias reguladoras nacionales

*(The process of ratifying the Treaty to establish the African Medicines Agency: perspectives of National Regulatory Agencies)*

Ncube BM, Dube A, Ward K.

*Health Policy Plan.* 2024;18:czae017. doi: 10.1093/heapol/czae017.

<https://academic.oup.com/heapol/advance-article/doi/10.1093/heapol/czae017/7630953?login=false> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tags:** Agencia Africana de Medicamentos, fortalecer la regulación africana de medicamentos, beneficios de las agencias regionales que regulan medicamentos

#### Resumen

La Agencia Africana de Medicamentos (AMA) quiere asegurar que todos los africanos tengan acceso a productos médicos asequibles que cumplan con las normas de calidad, seguridad y eficacia internacionalmente reconocidas para las enfermedades/problemas de salud prioritarios. Su creación se basa en un tratado que requería la ratificación de al menos 15 países africanos. Aunque no se estableció una fecha límite, el proceso de ratificación ha sido más lento de lo previsto.

Este estudio analizó la justificación, los beneficios percibidos, los factores favorables y los desafíos asociados con la creación de la AMA. Para esto, se hizo una encuesta cualitativa, transversal y exhaustiva en la que participaron las autoridades nacionales

reguladoras de medicamentos de 45 países africanos. Se contactó a los directores y altos funcionarios de las agencias para que completaran los cuestionarios autoadministrados.

Los factores que se identificaron como facilitadores de la firma del tratado AMA fueron: la existencia de agencias maduras, el deseo de contar con sistemas reguladores armonizados, una fuerte voluntad política y mecanismos de defensa de los pacientes adecuados. Sin embargo, se destacaron desafíos como la lentitud del proceso y la falta de comprensión del mismo. Prioridades nacionales divergentes, cambios de personal en el sistema público y estancamiento a nivel ministerial.

Este estudio ha mejorado la comprensión del proceso de firma y ratificación de tratados, así como los beneficios percibidos y los factores que facilitan la firma y ratificación desde la perspectiva de las ANR africanas.

## Australia

### Reguladores farmacéuticos: la puerta giratoria sigue girando (*Drug regulators - the revolving door keeps revolving*)

Maryanne Demasi, 22 de enero de 2024

<https://substack.com/@maryannedemasi/note/c-47882279>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (2)*

**Tags:** puertas giratorias en las agencias reguladoras de medicamentos, financiación de las agencias reguladoras de medicamentos, acceso a las declaraciones de conflictos de interés, agencia reguladora de medicamentos de Australia

Ocho meses después de dejar su cargo al frente de la autoridad sanitaria de Australia (TGA), John Skerritt ha sido nombrado miembro del consejo de *Medicines Australia*, el grupo más fuerte que representa a la industria farmacéutica del país.

En una entrevista reciente con *Medical Republic*, Skerritt habló de su nuevo cargo como director independiente en su consejo directivo, afirmando que estaba "deseando trabajar estrechamente con la industria" [1].

Reflexionando sobre su tiempo en la TGA, Skerritt dijo que de lo que estaba más orgulloso era de la forma en que fue capaz de "rehacer totalmente" el marco regulatorio, acelerando la aprobación de medicamentos.

"Ahora tenemos vías prioritarias, provisionales y de otro tipo que permiten que los medicamentos lleguen mucho antes a los pacientes", dijo Skerritt.

Desde que dejó la TGA, Skerritt también afirmó que estaba "trabajando muchísimo en crear la estrategia para el ARN mensajero en Australia, tanto en el área terapéutica como en las vacunas", el mismo sector que fue responsable de regular durante la pandemia.

Esto ha reavivado las preocupaciones sobre el fenómeno de la "puerta giratoria" de los reguladores de medicamentos, por la que los funcionarios de la agencia acaban trabajando para (o asesorando a) las mismas industrias que una vez regularon.

Se solicitó la opinión de la TGA. En un comunicado, la agencia dijo que "no aplica restricciones al tipo de empleo que sus empleados pueden aceptar cuando dejan el departamento".

Por otra parte, solicitó a *Medicines Australia* la declaración de conflictos de Skerritt (que los miembros de la junta normalmente están obligados a presentar) pero no respondieron, y no se considera que el público deba saber si Skerritt tiene un interés financiero en la tecnología de ARNm.

Tony Nikolic, director del bufete de abogados *Ashley, Francina, Leonard & Associates*, afirmó que, independientemente de que Skerritt reciba o no una remuneración por su nuevo cargo, sigue estando en condiciones de influir en las decisiones normativas y políticas.

"*Medicines Australia* sigue siendo un grupo de presión y puede influir en las decisiones de la TGA y del comité asesor técnico sobre vacunas (*Australian Technical Advisory Group on Immunisation* o ATAGI) para favorecer determinadas investigaciones. En este caso, Skerritt admite que está interesado en impulsar la tecnología del ARNm", afirma Nikolic.

Según él, algunas organizaciones australianas han abogado por mejorar las normas para evitar la "puerta giratoria" y garantizar que los funcionarios públicos actúen con integridad, imponiendo un periodo de "enfriamiento" una vez dejan el cargo público.

"Debería hacerse mayor hincapié en garantizar que haya un periodo de reflexión no inferior a 5 años entre nombramientos", dijo Nikolic. "Las recientes declaraciones de Skerritt no hacen sino subrayar la necesidad de una supervisión legislativa y reglamentaria adecuada para gestionar y prevenir posibles abusos y conflictos de intereses."

Peter Doshi, profesor de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland, dijo que las vías aceleradas para la aprobación de medicamentos que mencionó Skerritt, tienen un costo.

"La rapidez de las autorizaciones es un buen objetivo, pero no se deben sacrificar los estándares. EE.UU. tiene ya más de dos décadas de experiencia en acelerar la comercialización de medicamentos, y los costos de las prisas son considerables".

"Los funcionarios suelen argumentar que no recortan etapas, pero sabemos que acelerar la aprobación de fármacos significa que éstos pueden llegar al mercado sin pruebas sustanciales de que mejoran los resultados de los pacientes", añadió Doshi.

"Y las investigaciones demuestran que es más probable que esos fármacos se etiqueten posteriormente con advertencias de seguridad adicionales y se retiren del mercado debido a problemas de seguridad".

La reciente investigación de Doshi para *The BMJ* puso de relieve el actual problema de la "puerta giratoria" de las agencias reguladoras [2].

Doshi informó de que dos altos funcionarios de la FDA, que supervisaron la aprobación de la vacuna "Spikevax" covid-19 de Moderna, aceptaron puestos en Moderna a los pocos meses de dejar la agencia.

"El servicio público no es un trabajo cualquiera: el público te confía en que respondas al interés público. Las idas y venidas entre la FDA y la industria violan esa confianza. Despierta sospechas, sospechas que bien podrían ser válidas", afirmó Doshi.

"¿Cómo se puede estar seguro de que las decisiones que se toman en el sector público son realmente de interés público? Si un funcionario de la FDA aspira a un lucrativo puesto en la industria, ¿hasta qué punto va a ser duro con su posible futuro empleador? El público necesita un regulador en el que pueda confiar y que tome siempre decisiones reguladoras pensando en el interés público, no en el interés privado de alguien", añadió.

Algunos han argumentado que la puerta giratoria puede ser un activo que aprovecha la experiencia y los conocimientos únicos, pero Doshi dijo que este argumento es erróneo y difumina la línea entre experiencia y compromiso.

"La experiencia está muy bien. Pero es posible que un experto que trabaje como funcionario público no tenga un compromiso con el interés público y esté pensando también en su beneficio personal, o en ayudar a su red de contactos. Por eso algunos proponen un periodo de 'enfriamiento' antes de permitir que el personal acepte funciones en las industrias que antes regulaba", dijo Doshi.

### **TGA bajo la lupa**

Durante las audiencias del Senado, se criticó a los miembros del personal de la TGA por restar importancia a los problemas de seguridad relacionados con las vacunas de ARNm y por no controlar los efectos adversos.

En una comparecencia ante el Senado el 3 de agosto de 2023, el senador por Australia Meridional Alex Antic preguntó a la TGA sobre su modelo de operaciones con conflictos de interés financieros.

Antic citó mi investigación del BMJ, que informaba de que la TGA tenía la mayor proporción de su presupuesto financiado por la industria farmacéutica (96%) en comparación con otros cinco reguladores internacionales.

**Table 1 | How the regulators compare**

	Australia TGA	Europe EMA	UK MHRA	Japan PMDA	USA FDA	Canada HC
Budgets and fees						
Proportion of budget derived from industry <sup>o</sup>	96%	89%	86%	85%	65%	50.5%
Total annual budget <sup>f</sup>	AU\$170m (£95m)	€386m (£331m)	£159m	¥29.1bn (£175m)	US\$6.1bn (£5bn)	C\$2.7bn (£1.7bn)
Transparency, COIs, and data						
Proportion of covid-19 vaccine committee members that declared financial COIs	50%	3%	32%	75%	<10%	0%
Declared COIs available as public information	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Regulator routinely receives patient level datasets*	No	No	No	Yes	Yes	No
Drug approvals						
Proportion of decisions to approve new medicines (v not approve)	94%	88%	98.5%	Not disclosed	69% <sup>^</sup> 29% <sup>#</sup>	83%
Proportion of new drugs approved through expedited pathways in 2020	20%	50%	36% <sup>†</sup>	26%	68%	16%

"¿Acepta la TGA que está muy comprometida en virtud de estar financiada por la industria?", preguntó el senador Antic.

"No", respondió bruscamente la TGA.

En virtud de la Ley de Productos Terapéuticos de 1989, la TGA dijo que no había obligación de revelar los nombres de las personas implicadas en el proceso de aprobación de la vacuna covid-19, ni ninguno de sus empleados consintió en que se revelaran sus nombres.

En un comunicado, la TGA dijo:

"El personal ha recibido amenazas (incluidas varias docenas de amenazas de muerte) de personas que se oponen a la vacunación y, en particular, a la vacunación con las vacunas covid-19". En estas circunstancias, y teniendo en cuenta las obligaciones de seguridad del Gobierno australiano para con su personal, es inapropiado hacer públicos los nombres de las personas implicadas en el proceso de aprobación de la vacuna covid-19."

La agencia dijo que podía presentar una solicitud de libertad de información, pero que las autoridades probablemente considerarían la información como "exenta teniendo en cuenta las obligaciones de seguridad en torno al personal del Gobierno y otros factores de interés público."

#### Referencias

1. Sheppard A. New role for former TGA boss. 6 de diciembre de 2023. <https://www.medicalrepublic.com.au/new-role-for-former-tga-boss/18452>
2. Doshi P. The FDA and Moderna's cosy relationship: how lax rules enable a revolving door culture BMJ 2023; 383 :p2486 doi:10.1136/bmj.p2486