¿Que Hay en su Botiquín?

Garantizar la Seguridad y la Eficacia de los Medicamentos de Venta Bajo Receta, de los Medicamentos Biológicos y de los Productos Sanitarios en Estados Unidos

Documento de Política

Establecido por la Colaboración para la integridad y la transparencia en la investigación de la universidad de Yale (Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency)

Tercera edición, Febrero 2018

C R I T

collaboration for research integrity and transparency

Este documento de política ha sido elaborado y redactado por el profesorado y los miembros del equipo de la Colaboración para la integridad y la transparencia en la investigación de la universidad de Yale (CRIT). Fue editado por Margaret E. McCarthy (Directora ejecutiva del CRIT) y Gregg Gonsalves (profesor auxiliar en la Escuela de Salud Pública de la universidad de Yale, Yale School of Public Health). Fue traducido por Marc Lozano.

Acerca del CRIT

La Colaboración para la integridad y la transparencia en la investigación de la universidad de Yale (CRIT) es una iniciativa interdisciplinaria lanzada en el año 2016 en la Universidad de Yale con el objetivo de mejorar la cualidad y la transparencia de la base de investigación médica. Mediante la investigación, la defensa de intereses y la litigación, el CRIT tiene la misión de asegurar que los datos clínicos que apoyan y funden nuestra comprensión de la seguridad y de la eficacia de los medicamentos, de los productos sanitarios y otros productos médicos son exactos, exhaustivos, accesibles y fiables.

Financiamiento

El CRIT debe su financiamiento a una subvención de tres años concedida por la Fundación Laura and John Arnold (Laura and John Arnold Foundation).
El CRIT recibe soporto adicional gracias a una subvención de arranque concebida por los Fondos M. Ruebhausen (Oscar M. Ruebhausen Fund) de la Escuela de Derecho de la Universidad de Yale (Yale Law School).

La Colaboración para la Integridad y la Transparencia en la Investigación
Collaboration for Research Integrity & Transparency
Yale Law School
P.O. Box 208215
New Haven, CT 06520
https://law.yale.edu/crit
crit.admin@yale.edu
@Yale_CRIT
(203) 436-8420

© 2017, 2018 by the Collaboration for Research Integrity & Transparency. What's in Your Medicine Cabinet? Ensuring the Safety and Efficacy of Prescription Drugs, Biologics and Medical Devices in the United States, 3rd Edition, is made available under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
The photograph, "Medicine, Capsule, Blue, White_2207622" by Ranys Tuunainen is licensed under CC0 Public Domain.

Tabla de Contenidos

Resumen Ejecutivo 4

Introducción 11

1. Mejorar la Reglamentación de Productos Médicos Nuevos Pre-Comercialización 15

2. Asegurar el Seguimiento Adecuado de Productos Médicos Nuevos Post-Comercialización 20

3. Facilitar el Acceso a Tratamientos Experimentales a Través de Los Programas de Acceso Ampliado 26

4. Evitar « Datos de la Vida Real » de Mala Calidad 31

5. Resistir a Los Esfuerzos para Debilitar las Restricciones Relativas a la Comercialización de Medicamentos Fuera de Indicación 34

6. Reforzar la Reglamentación de Productos Sanitarios 40

7. Mejorar el Acceso a los Datos Resultando de Ensayos Clínicos, Incluso a los Datos de Pacientes, a los Datos Agregados y a los Metadatos 44

Conclusiones 49

Referencias Bibliográficas 50

Resumen Ejecutivo

Con la llegada de una nueva administración presidencial en 2017, un nuevo comisario a la FDA, el Dr. Scott Gottlieb ha sido nombrado, remplazando al Dr. Robert Califf que servía en este puesto desde 2015. El mandato del Dr Gottlieb comenzó justo después de la promulgación de una ley decisiva para la agencia — la Ley sobre las Curas del Siglo XXI (21st Century Cures Act) — mientras otro proyecto de ley determinante, la ley de Reautorización dela Administración de Alimentos y Medicamentos de 2017, estaba a punto de ser aprobada. Este periodo de cambios da una oportunidad ideal para pensar la misión histórica de la FDA en su tentativa para garantizar la seguridad y la eficacia de los productos médicos usados por todos los Americanos y dar recomendaciones al nuevo comisario, a la nueva administración y al Congreso para que fortalezcan esta institución de salud publica esencial.

En este documento de política, la Colaboración para la integridad y la transparencia, un programa realizado en conjunto entre la Escuela de Derecho Yale (Yale Law School), la Escuela de Medicina Yale (Yale School of Medicine) y la Escuela de Salud Pública Yale (Yale School of Public Health) ofrece un análisis de los desafíos a los cuales se enfrenta la FDA en siete ámbitos:

1. La reglamentación de productos médicos nuevos pre-comercialización;
2. El seguimiento adecuado de productos médicos nuevos post-comercialización;
3. El acceso a tratamientos experimentales a través de los programas de acceso ampliado;
4. El uso de los « Datos de la Vida Real »;
5. La comercialización de medicamentos fuera de indicación;

6. La reglamentación de productos sanitarios;
7. El mejoramiento del acceso a los datos resultando de ensayos clínicos, incluso a los datos de pacientes, a los datos agregados y a los metadatos.

Las recomendaciones en cada uno de estos ámbitos son expuestas más abajo, mientras el informe completo proporciona un marco analítico del cual provienen estas mismas recomendaciones. El objetivo de estas recomendaciones como de este informe es promover la salud publica, mejorando la integridad y la transparencia de la investigación biomédica y clínica, tal como la calidad de los datos que respaldan la eficacia y la seguridad de los productos médicos reglamentados por la FDA.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. Reforzar la Reglamentación de Productos Médicos Nuevos Pre-Comercialización

- Antes de generalizar el uso de marcadores indirectos como criterios de valoración principales de los ensayos clínicos que permiten obtener una autorización para nuevos productos médicos, la FDA debería convocar una comisión para que estudie los procedimientos actuales de autorizaciones tempranas, procediendo notablemente a un estudio del uso adecuado de los marcadores indirectos.

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para que conduzca un examen de los medicamentos químicos y biológicos autorizados al uso y disponibles en Estados Unidos al término de un proceso de autorización temprana incluyendo los que recibieron la autorización y de los cuales la seguridad y la eficacia fue probada a partir de marcadores indirectos.

- Si la comisión de expertos constatara que algunos medicamentos químicos y biológicos aprobados a través de procesos de autorización temprana presentan problemas de seguridad y de eficacia, la FDA debería exigir de los fabricantes la retirada de los productos en cuestión, sea para una indicación o para el producto en su totalidad.

- Si algunas indicaciones o productos son retirados, la FDA debería comunicar con el cuerpo médico, los grupos de pacientes, los organismos de normalización y los seguros para darles mayor información sobre las razones de la retirada.

2. Asegurar el Seguimiento Adecuado de Productos Médicos Nuevos Posterior a la Comercialización

- El Congreso debería proporcionar los fondos necesarios y el personal suficiente para que la FDA pueda controlar la conformidad con los requisitos con los que deben cumplir los estudios posteriores a la comercialización, dado que estas actividades no reciben el soporto adecuado por parte del PDUFA.

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para que estudie el uso de multas y otras penalidades existentes en caso de incumplimiento de los estudios post-comercialización, que compruebe su efectividad a la hora de obligar las empresas a cumplir con sus obligaciones y para que sugiera mecanismos adicionales para asegurar el cumplimiento con los requisitos post-comercialización en los plazos previstos.

- El Congreso debería aprobar una legislación nueva que obligue los fabricantes a constituir, en los ensayos post-comercialización, subgrupos compuestos de pacientes tradicionalmente poco representados en la investigación médica (incluyendo ancianos, mujeres y minorías étnicas y raciales), proporcionalmente a la prevalencia de la enfermedad, para reforzar la representatividad de los

resultados, más allá de los grupos de pacientes limitados de los estudios pre-comercialización.

- El Congreso debería aprobar una legislación que conceda a la FDA la autoridad para ordenar una retirada, similar a la autoridad que tiene actualmente con respecto a la retirada de alimentos, productos sanitarios y biológicos.

3. Facilitar el Acceso a Tratamientos Experimentales a Través de los Programas de Acceso Ampliado

- El Congreso debería aprobar una legislación que exija el estudio de los impedimentos actuales al acceso ampliado para tratamientos experimentales, y el establecimiento de informes dando recomendaciones sobre los cambios necesarios.
- El Congreso no debería aprobar una legislación que permita pasar por encima de la supervisión de la FDA en materia de acceso ampliado a tratamientos experimentales, o que cede su autoridad a los estados.

4. Evitar « Datos de la Vida Real » de Mala Calidad

- La FDA debería definir los « datos de la Vida Real » en términos claros y concretos en todos los contextos, de modo a excluir los datos de ensayos d provenientes e una sola rama, ensayos que usen control historico, encuestas al paciente no representativas, reportes de caso y testimonios de pacientes. La FDA debería incluir datos provenientes de intervenciones prospectivas, intervenciones que reúnen datos a partir de criterios clínicos y ensayos pragmáticos en la definición de datos de la vida real.

- Aunque el 21st Century Cures Act excluya los estudios de la categoría de « datos de la vida real », la FDA debería clarificar el hecho que los ensayos no pueden ser remplazarse o sustituidos con datos de peor calidad. Aunque los datos de vida real puedan representar un complemento a la información obtenida a partir de estos ensayos, no la pueden remplazar.

5. Resistir a los Esfuerzos Tratando de Debilitar las Restricciones Relativas a la Comercialización de Medicamentos Fuera de Indicación

- La FDA no debería revisar su reglamento y sus normas actuales de modo a permitir que las compañías farmacéuticas emprendan más comunicación de la que existe hoy, respecto a usos extraoficiales. Los documentos de orientación preliminares publicados por la FDA a principios del 2017 deberían ser adoptados como documentos de orientación definitivos.

- La FDA y el Departamento de Justicia de los Estados Unidos (US Department of Justice, DOJ) no deberían cesar de procesar casos de promoción fuera de lo indicado, deberían también comprometerse a litigar hasta resolución los problemas relacionados con la Primera Enmienda a la Constitución de los Estados Unidos.

- La FDA y el DOJ deberían ser transparentes respecto a sus estrategias para imponer las restricciones sobre la comercialización extraoficiales, incluyendo sus maneras de litigar los casos de comercialización de usos extraoficiales, de resolverlos y de negociar con las compañías farmacéutica.

6. Reforzar la Reglamentación de Productos Sanitarios

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para que preconice los cambios legislativos necesarios para crear un marco de reglamentación

actualizado para los productos sanitarios de Clase II. Este garantizaría la seguridad y la eficacia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, según las recomendaciones del Instituto de Medicina.

- La FDA debería reforzar sus requisitos de reglamentación actuales para los datos provenientes de ensayos clínicos evaluando las solicitudes pre-comercialización de productos de Clase III. Además, la FDA debería verificar el cumplimiento con los requisitos post-comercialización por parte de la industria farmacéutica, estableciendo notablemente sistemas de seguimiento, informes sobre el mal funcionamiento de productos sanitarios, perjuicios graves o fallecimientos, así como estudios de vigilancia y estudios post-comercialización obligatorios para obtener una autorización previa a la comercialización.

- La FDA debería imponer un requisito para que todos los productos sanitarios sean etiquetados con un número de identificación único y todos los sistemas de coberturas privados y federal, incluidos los Centros de Servicios Medicare & Medicaid, modifiquen sus formularios administrativos estándares de solicitud de reembolso de modo a incluir el número de identificación único del producto sanitario.

7. Mejorar el Acceso a los Datos Resultando de Ensayos Clínicos, Incluso a los Datos de Pacientes, a los Datos Agregados y a los Metadatos

- El Congreso debería adoptar una legislación que haga de la divulgación de todos los datos provenientes de ensayos clínicos recibidos por la FDA a los investigadores que trabajan sobre la salud publica, en la investigación clínica y en ciencias fundamentales, un requisito a la obtención de una autorización. Los datos divulgados deberían incluir datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados (incluyendo reportes de caso).

- El DOJ debería implementar una política que obligue las compañías farmacéuticas a compartir los datos clínicos existentes y futuros, incluyendo datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados como condición de resolución de las acciones emprendidas contra las compañías farmacéuticas.

- La FDA debería ejecutar los requisitos de presentación de informes actuales, de manera que los resultados de los estudios clínicos sean registrados y divulgados a través del registro de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institute of Health, NIH), ClinicalTrials.gov.

- El Congreso debería adoptar una legislación que obligue la divulgación de los datos clínicos provenientes de estudios post-comercialización presentados a la FDA, incluyendo los datos agregados, los metadatos y los datos de pacientes anonimizados, de manera accesible a los investigadores.

- La FDA debería adoptar todas las recomendaciones de la comisión de reflexión sobre la transparencia de la FDA (FDA Transparency Working Group).

Introducción

La FDA, tal como existe hoy, es la consecuencia de la serie de tragedias que han conocido los Estados Unidos: la contaminación de vacunas al principio del siglo XX, las sustancias peligrosas descubiertas en las medicinas comercializadas en los años 1900, el fallecimiento de más de 100 niños y adultos en el 1937 por culpa de un medicamento sulfamidado disuelto en dietilenglicol (anticongelante), la multiplicación de anomalías congénitas causadas por la talidomida a principios de los años sesenta, casos de infertilidad y de fallecimiento finalmente, por causa del dispositivo de contracepción intrauterino Dalkon Shield en los años setenta.[1] Las preocupaciones a propósito de los riesgos que presentan los productos sanitarios peligrosos ha llevado a la adopción en 1938 de la ley federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, que obligaba los fabricantes a presentar a la FDA informaciones acerca de la seguridad de los nuevos medicamentos, con un periodo de revisión de dos meses antes de la comercialización de los dichos medicamentos fuera posible. Sin embargo, la ley de 1938 conducía todavía a la comercialización de algunos medicamentos peligrosos, de los cuales no se estudiaba la eficacia. Preocupaciones adicionales respecto a productos médicos peligrosos y ineficaces llevó a la adopción de las enmiendas Kefauver Harris de 1962 y a las enmiendas en materia de productos sanitarios de 1976 aportados a la ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Con estas leyes se estableció, entre otras obligaciones en materia de reglamentación, el la realización necesaria, por parte de los fabricantes, de estudios adecuados y hechos bajo control, para demostrar la seguridad y la eficacia de medicamentos químicos y biológicos para obtener una autorización de comercialización. Estableció también la autoridad del gobierno en materia de supervisión de productos sanitarios y de otros productos de origen animal o destinados al consumo.

A pesar de estas tragedias, detractores se opusieron a los cambios consagrados por las enmiendas Kefauver-Harris, afirmando que nuevos requisitos de reglamentación para la autorización de productos médicos serían un obstáculo al desarrollo de nuevos medicamentos por la industria farmacéutica. [2] Grupos de presión constituidos por pacientes, y notablemente por activistas contra el sida/VIH, llevaron a la creación de nuevos mecanismos para proporcionar accesos ampliados a nuevas terapias, antes de que hayan obtenido una autorización.[3] Retrasos registrados en las autorizaciones de medicamentos durante los años setenta y ochenta, debidos por parte a una carencia de personal, llevaron a algunos cambios en la FDA, incluyendo la promulgación de PDUFA en el 1992, que proporcionó un nuevo mecanismo de financiación para que un personal adicional estudie las solicitudes para nuevos productos médicos.[4,5] Estos cambios aceleraron el acceso a productos médicos, convirtiendo la agencia en uno de los organismos de reglamentación los más rápidos en el mundo, considerando que estudia nuevas solicitudes para medicamentos químicos y biológicos más rápidamente que los organismos que se encuentran en Europa o en Canadá. Hoy, la FDA es sistemáticamente, a escala mundial, la primera en dar su autorización para el uso de nuevos tratamientos.[4,5] Datos recientes de la FDA indican que el noventa y cinco por ciento de las nuevas entidades moleculares para las cuales ha sido solicitada una Solicitud de Autorización de un Nuevo Medicamento (New Drug Application) o una Solicitud de Licencia Biológica (Biologic License Application) son autorizadas.[6,7] Las disposiciones reglamentarias actuales de la FDA, porque exigen estudios adecuados y hechos bajo control para demostrar la seguridad y la eficacia de medicamentos químicos y biológicos antes de que obtengan una autorización, reducen el riesgo de comercialización de productos peligrosos o ineficaces. Al mismo tiempo, toman en cuenta la necesidad de autorizar nuevos productos y garantizar su acceso a los pacientes en los mejores plazos. [8]

La transición a una nueva administración y la adopción reciente del 21st Century Cures Act, crea una oportunidad ideal para distanciarse y reflexionar sobre las responsabilidades concurrentes de la FDA. La FDA tiene la misión de proteger la salud pública y garantizar la seguridad del paciente, pero debe al mismo tiempo proceder a la evaluación rápida de los productos médicos nuevos para que los pacientes reciban nuevas terapias seguras y eficaces en los mejores plazos. Algunas disposiciones del 21st Century Cures Act se podrían interpretar de manera a reducir más el cometido de la agencia, según el carácter de los documentos estableciendo reglamentaciones y pautas. La agencia esta sometida a presiones para ir más lejos, sea por su propia cuenta o, en los casos en los que no lo conseguiría, por medio de acciones judiciales o legales adicionales, para acelerar el proceso de autorización y reducir los requisitos probatorios.[9,10] Semejantes acciones podrían poner en peligro la salud pública.[11] Aunque exista actualmente una brecha en materia de innovación, entre la investigación farmacéutica y el desarrollo de medicamentos, nada demuestra que los requisitos de reglamentación sean la causa de esta supuesta disfunción.[12,13] Las iniciativas equivocadas tratando de reducir las reglamentaciones de la FDA, percibidas como una carga impuesta por la agencia, ponen en peligro no solo su cometido como defensora de la salud pública, pero también su credibilidad en los procesos de evaluación de los productos médicos.[14,15]

Creemos que una atención conjunta es necesaria para preservar e incluso fortalecer la capacidad de la FDA a garantizar que los medicamentos químicos, biológicos y los productos sanitarios sean seguros y eficaces. Rechazamos las propuestas para reducir los requisitos probatorios en los procesos de autorización y comercialización de nuevos medicamentos químicos y biológicos tal como en las evaluaciones post-comercialización para los productos sanitarios. Nos negamos de la misma manera a dejar que las compañías hagan la publicidad de nuevos usos, respecto a productos que están ya comercializados, en ausencia de una autorización de la FDA para estos nuevos usos. Eso conduciría a una progresiva erosión de las salvaguardias

actuales hechas para proteger los pacientes contra productos médicos ineficaces y peligrosos. Al mismo tiempo, pondría en peligro la reputación de la agencia y sucesivamente las de la industria farmacéutica y de los fabricantes de productos sanitarios, que dependen de la supervisión fiable y rigurosa de la FDA.

Sacamos estas conclusiones de nuestro análisis de la misión de la FDA, de su marco reglamentario y de la investigación universitaria que ha examinado el rendimiento de la FDA en este contexto, junto a las varias propuestas para cambiar el marco reglamentario que sirve a la evaluación de los productos médicos en los Estados Unidos. Hemos identificados siete ámbitos claves que necesitan nuevas políticas, financiamientos o legislaciones de manera urgente para garantizar que el uso de productos médicos en Estados Unidos siga siendo seguro y eficaz. En particular, proponemos soluciones para responder a los problemas relacionados con:

1. La reglamentación de productos médicos nuevos previa a la comercialización;
2. El seguimiento adecuado de productos médicos nuevos posterior a la comercialización;
3. El acceso a tratamientos experimentales a través de los programas de acceso ampliado;
4. El uso de los « Datos de la Vida Real »;
5. La comercialización de medicamentos fuera de indicación;
6. La reglamentación de productos sanitarios;
7. El acceso a los datos resultando de ensayos clínicos, incluso a los datos de pacientes, los datos agregados y los metadatos.

1. Mejorar la Reglamentación de Productos Médicos Nuevos Previa a la Comercialización

Problema	Los procesos actuales de autorización temprana de la FDA podrían provocar la autorización reglamentaria de un producto médico antes de que sus beneficios y sus riesgos hayan sido estudiados de manera adecuada.
Solución	Los procesos de autorización pre-comercialización de la FDA deberían ser reforzados, aumentando el conjunto de pruebas que demuestra la seguridad y la eficacia de los medicamentos químicos, biológicos y de los productos sanitarios de alto riesgo autorizados mediante procesos tempranos.

La FDA propone cantidades de programas de autorización temprana para medicamentos químicos y biológicos usados en el tratamiento de patologías graves y mortales. La cantidad de medicamentos autorizados de esta manera aumenta cada año.[16] Estos procesos de reglamentación que permiten autorizaciones tempranas fueron creados por primera vez en 1988 para tratamientos contra el VIH/sida, y fueron ampliamente saludados porque representaban un avance decisivo para responder a la falta de tratamientos autorizados y reducir los numerosos fallecimientos debidos al VIH/sida. Desde 1988, nuevos tipos de autorizaciones tempranas han aparecido. Actualmente, un medicamento puede obtener una autorización temprana, la designación de avance terapéutico, un desarrollo acelerado y una evaluación prioritaria — procedimientos que permiten a la FDA considerar más rápidamente la autorización de medicamentos que responden a una necesidad médica urgente. Con respecto a los productos sanitarios, la FDA dispone de un programa de acceso temprano además de una designación de avance terapéutico.

Los procesos tempranos actuales pueden resultar en la autorización prematura de medicamentos químicos y biológicos insuficientemente estudiados. El uso de autorizaciones tempranas y de la designación de avance terapéutico significa que se reúnen datos pre-comercialización de calidad variable — algunas veces menos rigurosos — para determinar la eficacia y la seguridad de medicamentos químicos y biológicos autorizados para el tratamiento de patologías graves.[17] Casi todos los medicamentos que obtienen una autorización temprana la consiguen a partir de marcadores indirectos (que sustituyen los criterios clínicos de valoración, como por ejemplo el nivel de colesterol en la sangre en lugar del número de cardiopatías, o un criterio clínico de valoración distinto a la tasa de mortalidad o morbilidad irreversible).

Aunque el uso de marcadores indirectos en vez de criterios clínicos de valoración fue recibido inicialmente con entusiasmo, percibido como un cambio de importancia vital de los requisitos de evaluación clínica (porque permitía reducir y acelerar los ensayos clínicos), un conjunto de pruebas creciente indica que los marcadores indirectos no son tal vez capaces de predecir de manera adecuada las consecuencias para la salud que deberían determinar.[17,18] Un análisis sistemático reciente ha evaluado estudios post-comercialización publicados sobre medicamentos autorizados por la FDA entre 2005 y 2012 a partir de un conjunto de pruebas limitado. El análisis reveló que menos de un medicamento sobre diez, autorizado a partir de marcadores indirectos, había sido objeto de un estudio post-comercialización publicado y revisado por pares para determinar la eficacia del medicamento a partir de pruebas clínicas. Análisis sobre publicaciones científicas post-comercialización en cardiología y en oncología para medicamentos autorizados a partir de marcadores indirectos llevaron a conclusiones similares. [20,21]

Además, medicamentos autorizados mediante un proceso de autorización temprana obtienen una autorización temporal de utilización con la condición de aportar

pruebas de eficacia clínica después de la autorización inicial. Eso permite a la FDA retirar la autorización temporal si los estudios post-comercialización no consiguen demostrar la eficacia del producto. Esto no sucede casi nunca, a pesar de un ejemplo notable.[22] En 2008, el Avastin (bevazicumab) obtuvo una autorización temprana para tratar las pacientes padeciendo cáncer de mama metastásico HER2 negativo y la autorización fue obtenida con la condición de demostrar su eficacia, gracias a estudios post-comercialización. [23] En el 2011, la FDA retiró su autorización al Avastin, porque los estudios post-comercialización no consiguieron demostrar su eficacia. [23] Sin embargo, el Avastin permaneció a la venta para otros usos autorizados y el 60% de los profesionales de la salud en oncología, según una encuesta realizada después del anuncio de retirada del Avastin para el tratamiento del cáncer de mama, declararon que continuarían a prescribir el Avastin a pacientes con cáncer de mama para las indicaciones prohibidas, de manera extraoficial.[24] Por consiguiente, hasta en los casos de retirada de la autorización por parte de la FDA, una vez que un medicamento esta a la venta, es difícil controlar su uso, aunque falten pruebas de su eficacia para una indicación. Una evaluación pre-comercialización rigurosa de los nuevos productos es crucial — es la etapa en el ciclo de vida de un medicamento donde los incentivos a la producción de pruebas relativas a la eficacia y a la seguridad de un nuevo producto son los más potentes.

Pruebas provenientes de dos encuestas recientes de pacientes y médicos, parecen indicar que pacientes y profesionales de la salud no entienden que los productos médicos sometidos a un proceso temprano pueden estar a la venta antes de que sus beneficios y riesgos hayan sido estudiados de manera adecuada, y que pueden haber obtenido solamente una autorización temporal de utilización. La designación de avance terapéutico, por ejemplo, es uno de los tipos de autorización temprana. Un medicamento químico o biológico tiene derecho a recibir esta designación si ha sido creado con el objetivo de tratar una « patología o un estado grave o mortal y si pruebas

clínicas preliminares indican que el medicamento representa un avance importante comparado con tratamientos existentes, a partir de uno o más criterios clínicos significativos como por ejemplo efectos terapéuticos sustanciales observados en los principios del desarrollo clínico. » [25] Una encuesta reciente de internistas diplomados y médicos especialistas reveló que la mayoría interpretaba de manera errónea el termino de « avance. » Más del noventa por ciento indicaban que preferirían un nuevo medicamento hipotético designado como avance terapéutico comparado con un tratamiento existente.[26] Una encuesta de pacientes reveló una equivocación similar, visto que eran significativamente más dispuestos a evaluar como « muy eficaz » o « completamente eficaz » un nuevo tratamiento descrito como prometedor o revolucionario comparado con un tratamiento que no hubiera sido descrito en estos términos.[27,28] Los resultados de esos estudios sugieren que los pacientes pueden abstenerse de usar medicamentos cuyos efectos se conocen mejor, si sus médicos — cuyo conocimiento en materia de medicamento es necesariamente limitada al único ámbito de la literatura científica que deben examinar para estar al día en su especialidad — no son conscientes del hecho que un nuevo medicamento ha recibido solamente una autorización temporal.

El 21st Century Cures Act incluye un requisito obligando el secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (Secretary of the Department of Health and Human Services, HHS) a pronunciarse sobre las herramientas de desarrollo médico, como los marcadores indirectos, que pueden ser usados para que un medicamento químico o biológico obtenga una autorización. Este requisito es una ocasión para revaluar la utilidad relativa de los marcadores indirectos, para constituir un procedimiento de validación de estos criterios basada sobre sus habilidades a predecir los beneficios clínicos y para reforzar la capacidad de la agencia a garantizar que las autorizaciones de medicamentos basadas sobre estos marcadores indirectos sean

convalidadas por estudios post-comercialización fundados sobre criterios clínicos.

Recomendaciones
Antes de generalizar el uso de marcadores indirectos, la FDA debería convocar una comisión para que estudie los procedimientos actuales de autorizaciones tempranas, procediendo notablemente a un estudio del uso adecuado de los marcadores indirectos como criterios de valoración principales en los ensayos clínicos que permiten obtener una autorización para nuevos productos médicos.
La FDA debería convocar una comisión de expertos para que conduzca un examen de todos los medicamentos químicos y biológicos existentes autorizados a la al uso y disponibles en Estados Unidos al término de un procedimiento de autorización temprana. Debería examinar especialmente el conjunto de pruebas sosteniendo los marcadores indirectos usados durante el proceso de autorización que demuestran la seguridad y la eficacia de los productos.
Si algunos medicamentos químicos y biológicos aprobados a través de procesos de autorización temprana presentan problemas de seguridad y eficacia, la FDA debería exigir de los fabricantes la retirada de los productos en cuestión, sea para una indicación cuya eficacia o seguridad no ha sido probada de manera suficiente, o para el producto en su totalidad.
Si algunas indicaciones o productos son retirados, la FDA debería comunicar con el cuerpo médico, los grupos de pacientes, los organismos de normalización y los seguros, para darles mayor información sobre las razones de la retirada.

2. Asegurar el Seguimiento Adecuado de Productos Médicos Nuevos Posterior a la Comercialización

Problema	Los datos provenientes de estudios post-comercialización y de estudios de vigilancia pueden dar informaciones claves sobre la seguridad y la eficacia de los productos médicos. Sin embargo, cantidades de estudios post-comercialización de productos médicos nuevos son retrasados o dejados sin acabar, aportando a los pacientes, a los profesionales de la salud y a los aseguradores, informaciones limitadas sobre su seguridad y su eficacia.
Solución	El secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos debería usar todos los mecanismos de ejecución disponibles para garantizar que los productos médicos nuevos hayan sido objeto de estudios post-comercialización rigurosamente conducidos.

Cuando nuevos medicamentos químicos y biológicos obtienen una autorización, el conjunto de pruebas que la sostiene es limitado por el corto periodo de tiempo de los estudios y la muestra reducida de personas expuestas a estos medicamentos durante los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos conducidos antes de la autorización para las enfermedades crónicas consideran raramente los efectos a largo plazo y solo el 9% de los medicamentos autorizados para el tratamiento de enfermedades crónicas se basan sobre al menos un ensayo clínico de una duración de un año, lo que convierte los estudios post-comercialización todavía más cruciales.[17] Los estudios pre-comercialización se concentran en general sobre un grupo de pacientes más limitado que el que compone el mercado del producto médico cuando recibe una autorización. Los ensayos clínicos tienen criterios de exclusión que limitan el perfil de sus

participantes. Incluyen generalmente la edad, el desarrollo de la enfermedad, las patologías asociadas y el embarazo o la lactancia. Históricamente, los ensayos clínicos conducidos en Estados Unidos no han incluido un número suficiente de mujeres, personas de color, ancianos y cantidades de poblaciones vulnerables o marginales. A pesar de un requisito de la ley de Revitalización de 1993 de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health Revitalization Act), aspirando a incluir mujeres y representantes de minorías étnicas o raciales en los ensayos financiados por esta institución, la falta de representación persiste.[30-32] Algunas poblaciones que no participan en las primeras fases del proceso de autorización son incluidas en los estudios de seguimiento. Aunque la ley de equidad en investigación pediátrica (Pediatric Research Equity Act) obligue a realizar estudios sobre niños para muchos productos médicos, estos son a menudo realizados después de la autorización, como si fueran requisitos de post-comercialización. Los estudios post-comercialización y los informes sobre los efectos indeseables sometidos a la FDA a través de la plataforma FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System) o el proyecto mini-Sentinel, podrían revelar importantes efectos positivos o negativos de los productos médicos que no aparecían de manera evidente en los datos originales que condujeron a la autorización.

Los riesgos de seguridad de los medicamentos químicos o biológicos recientemente autorizados son comunes. Un estudio reciente conducido sobre nuevos medicamentos químicos y biológicos autorizados por la FDA entre 2001 y 2010 reveló que el 32% de ellos han sido objeto de una medida de salud publica post-comercialización (retirada por razones de seguridad, añadidura de un recuadro de advertencia o campaña de información de la FDA sobre los peligros del producto en cuestión). El tiempo mediano entre la autorización y la primera medida de salud pública post-comercialización era de 4,2 años, lo que muestra que un estudio de vigilancia post-comercialización es esencial para identificar los peligros que pueden surgir después de una autorización.[33] La FDA necesita recursos financieros adicionales

para asegurar un seguimiento adecuado y responder a los problemas de seguridad que surgen una vez que el producto esta a la venta.[34] Aunque el dinero retenido a los fabricantes financie 5 000 puestos en la FDA, según las leyes de pago de derechos del usuario de medicamentos (user fee acts), esta parte del personal evalúa las nuevas solicitudes y los avisos previos a la comercialización para los nuevos productos médicos, y tiene como responsabilidad única la ejecución de los requisitos post-comercialización de seguridad, pero no de eficacia.[35]

La FDA no dispone actualmente de recursos adecuados para ejecutar los requisitos post-comercialización, a pesar del hecho que muchos estudios post-comercialización obligatorios no sean conducidos dentro del tiempo asignado. Una investigación a propósito de los estudios post-comercialización conducidos sobre productos sanitarios de alto riesgo (Clase III) ha descubierto que solo el 19% de los estudios impuestos por la FDA han sido finalizados entre tres y cinco años después de la autorización.[36] Otras observaciones sugieren que los estudios post-comercialización obligatorios para los medicamentos químicos y biológicos, de manera similar, no son finalizados dentro del tiempo asignado.[37] La incapacidad a conducir estudios post-comercialización significa que productos médicos presentando graves problemas de seguridad o de eficacia en el momento de su autorización no son nunca evaluados completamente, lo que permite emitir reservas en cuanto a la seguridad y a la eficacia real de estos productos.

La ejecución de los requisitos post-comercialización es particularmente importante para los productos médicos que reciben una autorización temporal al término de proceso de autorización temprana. Un informe reciente de la Oficina de Rendición de Cuentas (Government Accountability Office, GAO) que estudiaba los medicamentos autorizados mediante procesos tempranos reveló que la « FDA carece de datos fiables e inmediatamente accesibles sobre el seguimiento de los problemas de

seguridad y los estudios post-comercialización deberían cumplir con ciertos deberes en el registro de los problemas de seguridad y conducir controles sistemáticos. »[34] Un ejemplo de ejecución retrasada de requisitos post-comercialización en un contexto de autorización temprana es el del ProAmatine (clorhidrato de midodrina). La FDA había autorizado la midodrina inicialmente en el 1996 gracias a un proceso de autorización temprana para el tratamiento de la hipotensión ortostática sintomática. Para obtener esta autorización temporal se necesitaba someter estudios que probaran que la midodrina era eficaz para los usos autorizados. Los estudios post-comercialización no fueron ejecutados como debido. Después de la caducidad de la patente y de la autorización para la venta de nuevos medicamentos genéricos en Estados Unidos, finalmente, en 2010 (catorce años después de su autorización), la FDA comenzó a retirar el medicamento del mercado.[38] Cabe observar que fue la primera medida de retirada en su especie.[39] El fabricante aceptó entonces conducir los estudios necesarios antes de 2014, y obtuvo un plazo extendido hasta 2015.[40] Se hicieron los estudios[41] y el primer artículo revisado por pares proveniente del estudio post-comercialización obligatorio fue publicado en 2016— veinte años después de la autorización inicial del medicamento.[42] Esta duración representa un periodo de incertidumbre inaceptable en cuanto a la eficacia del uso para el cual el medicamento ha sido autorizado.

La FDA necesita también poderes incrementados para ordenar la retirada de medicamentos peligrosos o ineficaces. Para los alimentos, los productos sanitarios y los medicamentos biológicos, la FDA tiene el poder de exigir una retirada, aunque lo use muy poco. Sin embargo, para los medicamentos, la FDA carece de este poder y solo puede pedir a un fabricante que proceda a la retirada de un medicamento peligroso. La FDA no puede ordenar la retirada de un medicamento peligroso si un fabricante se opone a ello. Un proyecto de ley pendiente, H. R. 1108, la ley sobre la retirada de medicamentos peligrosos (Recall Unsafe Drug Act) del 2017, permitiría subsanar esta laguna y proveer disposiciones permitiendo la retirada de urgencia de un medicamento

presentando una amenaza inminente para la salud, grave o mortal. Finalmente, la FDA dispone actualmente del poder de multar las compañías que no cumplen con los requisitos post-comercialización con penas pecuniarias pudiendo alcanzar hasta 250 000 dólares por infracción.[43] Puede solicitar penas adicionales si la compañía se niega a respetar sus obligaciones legales y, en última instancia, considerar que la denominación de un producto no es conforme. No queda claro si estos mecanismos de ejecución son suficientes, dado la carencia de estudios post-comercialización realizados dentro del tiempo asignado para medicamentos químicos, biológicos y productos sanitarios, como examinado anteriormente.

Recomendaciones
El Congreso debería proporcionar los fondos necesarios y el personal suficiente para que la FDA pueda controlar la conformidad con los requisitos con los que deben cumplir los estudios posteriores a la comercialización, dado que estas actividades no reciben el soporto adecuado por parte del PDUFA.
La FDA debería convocar una comisión de expertos para que estudie el uso de multas y otras penalidades existentes en caso de incumplimiento de los estudios post-comercialización, que compruebe su efectividad a la hora de obligar las empresas a cumplir con sus obligaciones y para que sugiera mecanismos adicionales para asegurar el cumplimiento con los requisitos post-comercialización en los plazos previstos.
El Congreso debería aprobar una legislación nueva que obligue los fabricantes a constituir, en los ensayos post-comercialización, subgrupos compuestos de pacientes tradicionalmente poco representados en la investigación médica (incluyendo ancianos, mujeres y minorías étnicas y raciales), proporcionalmente a la prevalencia de la enfermedad, para reforzar la representatividad de los resultados, más allá de los grupos de pacientes limitados de los estudios pre-comercialización.
El Congreso debería aprobar una legislación que conceda a la FDA la autoridad para ordenar una retirada, similar a la autoridad que tiene actualmente con respecto a la retirada de alimentos, productos sanitarios y biológicos.

3. Facilitar el Acceso a Tratamientos Experimentales a Través de los Programas de Acceso Ampliado

Problema	Pacientes con patologías graves o mortales deberían tener acceso a tratamientos experimentales gracias a la autoridad de la FDA, que le permite conceder accesos ampliados para estos productos. Sin embargo, aunque la FDA apruebe la gran mayoría de las solicitudes relacionadas con este tipo de acceso, las compañías se niegan a menudo a proporcionar tratamientos experimentales a los pacientes.
Solución	El Congreso debería aprobar una legislación que exija el estudio de los impedimentos actuales al acceso ampliado para tratamientos experimentales, y el establecimiento de informes dando recomendaciones sobre los cambios necesarios.

Aunque los medicamentos químicos y biológicos experimentales sean objeto de ensayos clínicos sobre seres humanos, solo ciertos individuos pueden participar en los ensayos. Cada ensayo dispone de criterios de inclusión y de exclusión para determinar quién puede participar. El avance de una enfermedad, la posible co-existencia de otras patologías, la capacidad de un paciente para ir hasta el lugar del ensayo u otros medicamentos prescritos son todo criterios de elegibilidad.

La FDA dispone de mecanismos de autorización temporal de utilización sólidamente establecidos para que pacientes con patologías graves o mortales puedan obtener medicamentos químicos o biológicos experimentales y productos sanitarios antes de que estos hayan recibido una autorización, fuera del sistema de los ensayos clínicos, sobre todo en situaciones de emergencia.[44-48] Los fabricantes tienen derecho a cobrar los pacientes para los costes de fabricación de los agentes experimentales.[47] Un

paciente que busca una autorización temporal de utilización ampliada debe ante todo obtener el acuerdo de un fabricante, antes de poder, con la ayuda de un médico, enviar una solicitud a la FDA.

Le echan a menudo la culpa a la FDA erróneamente en vez de constatar las reticencias de las compañías a la hora de dar accesos ampliados a sus tratamientos experimentales. En diez años, entre 2005 y 2014, la FDA ha aprobado el 99,7% de las solicitudes de pacientes para accesos ampliados que habían recibido una autorización por parte del fabricante.[49-51] Las compañías farmacéuticas rechazan a menudo las solicitudes para el acceso a medicamentos experimentales, cuando son hechas por pacientes con patologías graves o mortales. Un sistema de acceso ampliado fundado en la buena voluntad de las compañías que desarrollan nuevos productos no es « justo, equitativo, razonado o eficaz. »[52] Frente a la resistencia de las compañías con respecto a los programas de acceso ampliado, se necesitan nuevas políticas para garantizar el acceso de los pacientes a tratamientos experimentales, pero también para resolver las preocupaciones de las compañías a propósito de la recuperación de los costes y las consecuencias sobre los plazos de autorización y de evaluación de la FDA.[53]

Una disposición del 21st Century Cures Act obligando las compañías farmacéuticas a publicar información sobre sus políticas y procesos de acceso ampliado acaba de entrar en vigencia. Esta ley obliga los fabricantes a compartir información sobre sus páginas web, incluyendo las informaciones de contacto, los procedimientos y los criterios a tomar en cuenta para una solicitud individual de acceso y el plazo de toma de decisiones antes de que sea procesada.[54] Todo eso constituye un primer paso adelante en materia de transparencia de las políticas de autorización temporal de utilización, pero no es suficiente.

Una propuesta de ley de 2017 presentada recientemente al Senado, S. 1048, para la mejora de la concepción de los ensayos clínicos (Enhanced Clinical Trial Design

Act) subsana algunas lagunas de la ley actual en cuanto al acceso a tratamientos experimentales. Este proyecto de ley contiene disposiciones que obligan la FDA a organizar una audiencia pública para considerar los mecanismos actuales de acceso a tratamientos experimentales (notablemente los obstáculos a la participación — especialmente geográficos y socioeconómicos —, las consecuencias de los criterios excluyendo a los infantes y niños, las mujeres embarazadas y las que dan el pecho, los ancianos y las personas con comorbilidad o de patologías avanzadas), para proponer soluciones permitiendo una mayor diversidad de las poblaciones inscritas y examinar como los cambios de los criterios de inclusión y de exclusión en los ensayos clínicos podrían afectar su duración y su complexidad. Disposiciones adicionales requieren la redacción de informes presentados al Congreso sobre la posible necesidad de mejorar las leyes y reglamentaciones existentes a propósito del acceso ampliado y exigen nuevas recomendaciones para racionalizar los procesos de evaluación de la comisión de evaluación institucional en cuanto a las solicitudes de acceso a tratamientos experimentales.

Algunos especialistas en ética médica, han sugerido la constitución de una comisión de evaluación de las condiciones de autorización temporal a nivel nacional para garantizar el tratamiento equitativo de las solicitudes de acceso ampliado: evaluaría los riesgos y beneficios para el paciente y la disponibilidad del agente experimental.[52] Un organismo transparente e independiente podría tomar estas decisiones, eliminando de este modo la idea que presiones comerciales influyen en el proceso de decisión y estableciendo un proceso racionalizado para evaluar las solicitudes.

Los esfuerzos recientes para promulgar las leyes para el « derecho a probar » (Right to Try Acts) a escala local y federal han complicado el debate sobre el acceso a medicamentos experimentales antes de su autorización. Estas leyes dan falsas

esperanzas a los pacientes. Actualmente, 37 estados han promulgado estas leyes. La ley federal prevalece sobre las leyes de los estados que no tienen por consiguiente efecto real. Ningún paciente ha recibido tratamiento experimental gracias a estas leyes.

La FDA debe conservar el control sobre el acceso de los pacientes a tratamientos experimentales. Algunas disposiciones de los proyectos de ley como el Right to Try Act de 2017 (H.R.878) y el Trickett Wendler Right to Try Act de 2017 (S.204) suponen un problema. En primer lugar, porque limitan la autoridad de la FDA en cuanto a la interdicción a la venta o a la prescripción de productos sanitarios, medicamentos químicos o biológicos experimentales. En segundo lugar, porque prohíben a la FDA el uso de pruebas provenientes de los resultados observados en tratamientos experimentales administrados en acuerdo con la ley, para determinar la posible comercialización de un producto médico. Finalmente, porque dan responsabilidad a los estados para definir el término de « enfermedad terminal », reduciendo todavía más el cometido de la FDA y creando una disparidad en el acceso a tratamientos experimentales (basada sobre el lugar de residencia). Si fueran promulgados, estos proyectos de ley permitirían a pacientes obtener medicamentos químicos, biológicos y productos sanitarios de alto riesgo después de que simples estudios preliminares de seguridad (estudios de fase I) hayan sido conducidos, y antes de que estudios posteriores determinen con mayor certeza la seguridad y la eficacia de los productos. Autorizar el uso de productos médicos experimentales sin el escrutinio riguroso de responsables de la salud publica pondría en peligro la salud de los pacientes y su seguridad.[55] Además, la promulgación de una ley de derecho a probar no sería una solución a la negativa de los fabricantes a dar acceso a productos experimentales, ya que no existen requisitos que los obliguen a proporcionar medicamentos químicos o biológicos experimentales.[56] Permitir que los fabricantes cobren los pacientes para medicamentos proporcionados gracias a un « derecho a probar » podría poner los dichos pacientes en peligro económico, dado que los sistemas

de seguros privados y federales no cubren los tratamientos experimentales. Finalmente, estos proyectos de leyes federales harían desaparecer otras salvaguardias importantes: garantizando la impunidad de las compañías, incluso en caso de conducta sumamente negligente, permitiría seguramente a las compañías sacar provecho de la venta de medicamentos experimentales.

Recomendaciones
El Congreso debería aprobar una legislación que exija el estudio de los impedimentos actuales al acceso ampliado para tratamientos experimentales, y el establecimiento de informes dando recomendaciones sobre los cambios necesarios.
El Congreso no debería aprobar una legislación que permita pasar por encima de la supervisión de la FDA en materia de acceso ampliado a tratamientos experimentales, o que cede su autoridad a los estados.

4. Evitar « Datos de la Vida Real » de Mala Calidad

Problema	El uso de datos de la vida real y particularmente cuando son de mala calidad, podría comprometer las tomas de decisiones en los procesos de autorización pre-comercialización para productos médicos nuevos.
Solución	La FDA debería seguir basándose en primer lugar sobre ensayos clínicos controlados, prospectivos y aleatorizados durante el proceso de evaluación pre-comercialización antes de incorporar datos de la vida real de alta calidad después de la puesta en venta.

Tradicionalmente, la investigación clínica debe observar parámetros muy controlados, en los cuales el lugar de estudio como los participantes son seleccionados con máxima atención a partir de criterios estrictos. Por consiguiente, cantidades de ensayos no dan datos que reflejan las realidades cotidianas del tratamiento habitual de un paciente. Al mismo tiempo, bases de datos considerables con abundantes datos de pacientes son ya disponibles. Se podrían mencionar los ejemplos del programa mini-Sentinel de la FDA y de la plataforma colaborativa PCORnet del Instituto de investigación de resultados centrados en el paciente (Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI) financiada por el gobierno americano, ambos intentos para usar los datos reunidos de manera sistemática por los grandes sistemas de salud en los estudios post-comercialización de seguridad y de eficacia de los productos médicos (aunque se concentren principalmente sobre los tratamientos farmacológicos y biológicos). Un movimiento para defender el uso de datos de la vida real — es decir, de las pruebas provenientes de los datos reunidos a partir de la experiencia real de los pacientes, en su máxima diversidad — se ha constituido en reacción. A muchos niveles, este movimiento es un avance decisivo hacia una mayor comprensión de las patologías y de la salud.

En su sentido más amplio, la categoría de datos de la vida real incluye no solamente datos abundantes de alta calidad, sino también datos de mala calidad, como los estudios de casos individuales, estudios conducidos con control histórico, ensayos de brazo único (sin grupo control), encuestas de pacientes no representativas y testimoniales de pacientes.

El 21st Century Cures Act obliga la FDA a tomar en cuenta el uso de datos de la vida real para las solicitudes de manera a desarrollar nuevas indicaciones para los medicamentos químicos y biológicos ya autorizados. Le obliga también a considerar que pueden ser usados para cumplir con los requisitos de los estudios de medicamentos post-comercialización y para reglamentar los productos sanitarios. Los datos de la vida real se definen como « datos relativos al uso o a los posibles riesgos y beneficios de un medicamento, provenientes de fuentes distintas a ensayos clínicos aleatorizados. »[57] La exclusión, en la ley, de datos provenientes de estudios aleatorizados para constituir los datos de la vida real es inquietante, porque la randomización es una herramienta crucial para reducir los sesgos de una investigación y las dos categorías no son mutuamente excluyentes.[58]

Recomendamos que en cada uso de los datos de la vida real, la FDA use únicamente datos de alta calidad, favoreciendo los datos que provienen de intervenciones prospectivas, intervenciones que reúnen datos a partir de criterios clínicos y ensayos pragmáticos.[58]

El recurso a los datos de la vida real como criterios de deliberación en la evaluación de productos médicos antes de su comercialización es inapropiado, susceptible de provocar una confusión inmensurable y debilitado por el hecho que los productos no autorizados no se usan en la vida real, lo que impide que los estudios relacionados se basen sobre datos de « la vida real. » Datos provenientes de ensayos aleatorizados, controlados, a doble ciego deberían permanecer la referencia absoluta en materia de autorización.

En un contexto post-comercialización, datos de la vida real fiables y de alta calidad, obtenidos a partir de un grupo de pacientes más representativo de las realidades cotidianas de los cuidados al paciente, pueden ser utilizados para evaluar la seguridad y la eficacia de los productos médicos.

Recomendaciones
La FDA debería definir los « datos de la Vida Real » en términos claros y concretos en todos los contextos, de modo a excluir los datos de ensayos d provenientes e una sola rama, ensayos que usen control historico, encuestas al paciente no representativas, reportes de caso y testimonios de pacientes. La FDA debería incluir datos provenientes de intervenciones prospectivas, intervenciones que reúnen datos a partir de criterios clínicos y ensayos pragmáticos en la definición de datos de la vida real.
Aunque el 21st Century Cures Act excluya los estudios de la categoría de « datos de la vida real », la FDA debería clarificar el hecho que los ensayos no pueden ser remplazarse o sustituidos con datos de peor calidad. Aunque los datos de vida real puedan representar un complemento a la información obtenida a partir de estos ensayos, no la pueden remplazar.

5. Resistir a los Esfuerzos Tratando de Debilitar las Restricciones Relativas a la Comercialización de Medicamentos Fuera de Indicación

Problema	La FDA ha sufrido presiones recientes por parte de la industria farmacéutica para flexibilizar las restricciones sobre la promoción de productos médicos para usos prohibidos o fuera de indicación.
Solución	La FDA no debería autorizar las empresas farmacéuticas a comercializar productos médicos fuera de indicación pero debería seguir exigiendo estudios satisfactorios y conducidos bajo control, tal y como autorizaciones para indicaciones suplementales antes de autorizar la puesta en el mercado.

Desde 1962, la FDA ha exigido de las empresas farmacéuticas que demuestren la seguridad y la eficacia de cada uso de un medicamento, prohibiendo al mismo tiempo la comercialización no autorizada o « fuera de indicación. » Esto incita las empresas farmacéuticas a realizar ensayos clínicos rigurosos para evaluar los nuevos usos de los medicamentos y producir datos exactos que puedan apoyar las tomas de decisiones médicas, protegiendo de paso la salud de los pacientes.

Esta concepción de la producción de pruebas, existente desde varias décadas, ha sido amenazada por una oleada de procedimientos judiciales. En los últimos años, las empresas farmacéuticas han buscado a sacar provecho de las decisiones recientes de la Corte Suprema que ha extendido los derechos de discurso comercial. A partir de estas decisiones, la industria farmacéutica ha sostenido que la Primera Enmienda protegía la comercialización fuera de indicación, siempre y cuando

no es falsa o engañosa. En 2012, la decisión de la Segunda Corte de Apelaciones en el caso *United States vs. Caronia*, plantea problemas alrededor de la Primera Enmienda sobre la manera con la cual el gobierno ha procesado un representante comercial de un laboratorio farmacéutico que había hecho promoción fuera de indicación.[59] En 2015, una corte de distrito de los Estados Unidos del distrito sur de Nueva York se pronunció a partir de esta resolución en el caso *Amarin vs. Food and Drug Administration*, llegando a la conclusión que las empresas farmacéuticas tienen derecho, gracias a la Primera Enmienda a la Constitución, a promocionar usos fuera de indicación a los médicos, siempre y cuando sus declaraciones no son « falsas o engañosas. »[60] Tras estos casos, la FDA ha sufrido presiones inmensas para cambiar sus restricciones antiguas sobre la promoción fuera de indicación.[61-63]

Permitir a las compañías farmacéuticas que comercialicen medicamentos para usos prohibidos, les incita a buscar la autorización de la FDA para un uso clínico muy limitado y después a hacer la promoción del medicamento a gran escala para cada nuevo uso descubierto (y demostrado por un conjunto de pruebas limitado). Según la estrategia preferida por parte de la industria, las compañías deberían poder fundar su promoción en pruebas que no necesitan ser muy sólidas o cumplir de muy cerca con los requisitos para indicaciones nuevas. Los elementos preliminares que permiten determinar la eficacia y la seguridad de un medicamento para un uso específico no son confirmados, la mayor parte del tiempo, por estudios más rigurosos.[8] De la misma manera, medicamentos muy eficaces y seguros para una indicación en particular pueden tener efectos muy diferentes cuando se usan para una indicación diferente: es, por consiguiente, imperativo que se produzcan datos, sometidos para cada nuevo uso a las instancias de reglamentación. Por ejemplo, la promoción fuera de indicación del Gabitril (tiagabina), autorizado para reducir los riesgos de ataques epilépticos, acerca de pacientes que no eran epilépticos resultó tener un efecto paradójico, causando ataques a algunos pacientes sin epilepsia.[64,65] Como la tiagabina había sida autorizada para tratar

la epilepsia, este riesgo no fue reconocido inicialmente y, a veces, algunos médicos aumentaron la dosis cuando nuevos ataques sucedían.[66]

Una promoción fuera de indicación sin restricciones afectaría la capacidad de la FDA a evaluar los riesgos y beneficios de un medicamento a la hora de autorizar una indicación especifica. Por ejemplo, en el caso de los opioides, existe un riesgo de dependencia con cada prescripción. Un riesgo de muerte por depresión respiratoria existe también a altas dosis. Algunos opioides potentes, como el Oxycontin (oxicodona), son autorizados solo para tratar los dolores moderados a agudos de los pacientes que necesitan un cuidado constante. El Oxycontin no ha sido autorizado para tratamientos puntuales o dolores leves. La FDA considera que los riesgos a los cuales se exponen los pacientes con dolores agudos y continuos son compensados por los beneficios en materia de alivio del dolor. La decisión en el caso *Amarin* podría permitir que las compañías promocionen el Oxycontin para dolores leves, siempre y cuando sus declaraciones no sean falsas.[67] Una promoción del Oxycontin afirmando su eficacia para el alivio de dolores leves no sería falsa, pero expondría los pacientes a riesgos desproporcionados, según la FDA, en comparación con los beneficios obtenidos para la indicación en cuestión.

Permitir la publicidad o la comercialización de medicamentos a partir de los resultados limitados obtenidos durante ensayos preliminares puede también llevar al uso de medicación cuya eficacia o cuyo beneficio no son demostrados, en vez de tratamientos existentes con efectos identificados.[67] Según un estudio reciente, el 80% de las prescripciones fuera de indicación carecían de pruebas fiables para sostener su uso y los pacientes que usaban medicamentos recetados fuera de indicación cuyos efectos no se conocían con solidez eran más susceptibles, al 54%, de desarrollar reacciones indeseables en comparación con los que usaban medicamentos autorizados.[68]

La comercialización fuera de indicación puede ser muy eficaz para cambiar los guías de prescripción, a pesar de la falta de pruebas sosteniendo el uso fuera de indicación.[69,70] Por ejemplo, las estrategias de Pfizer a propósito del Neurontin (gabapentina) eran tan agresivas que durante la primera década de su comercialización, el 83% de las prescripciones se hacían fuera de indicación. Sin embargo, la mayoría de los usos fuera de indicación se basaban sobre pruebas escasas y aseguraban un tratamiento menos que óptima que el de otros medicamentos ya autorizados para los usos en cuestión.[71] El Departamento de Justicia de Estados Unidos acabó iniciando procedimientos judiciales contra Pfizer por su comercialización fuera de indicación y como Pfizer se declaró culpable para dos delitos, saldó sus multas de 430 millones de dólares. [72]

Si la FDA se retractase de su posición histórica sobre la prohibición de la comercialización fuera de indicación, el rigor en la evaluación de los medicamentos sería afectado, los pacientes estarían expuestos a riesgos superiores y aumentarían los gastos de los laboratorios farmacéuticos para el uso de medicamentos cuya eficacia y seguridad no se ha demostrado. Por suerte, los casos recientes alrededor de la Primera Enmienda no obligan la FDA a ir tan lejos. El caso *Amarin*, simple opinión de una corte de distrito de los Estados Unidos no vale como jurisprudencia en las otras cortes. El caso *Caronia* lo es para las cortes de varios estados, pero no a escala nacional.[73] Además, este último caso no ha desacreditado algunos argumentos claves del debate que la FDA puede usar para defender su punto de vista en enjuiciamientos futuros, aunque sea en apelación. (Como dicta la ley, las cortes solo pueden tomar en cuenta los argumentos presentados. Es entonces posible ganar con una nueva argumentación, durante un juicio posterior, aunque se haya perdido anteriormente con una argumentación distinta). Por ejemplo, el caso no había permitido concluir directamente que la FDA tenía que considerar la comercialización fuera de indicación como un crimen en sí mismo más que como una prueba de responsabilidad criminal — una justificación que protege

desde hace mucho la posición de la FDA en cuanto a la publicidad fuera de indicación bajo otras jurisdicciones. Además, incluso en el caso en que la posición de la FDA es interpretada para reglamentar la libertad de expresión comercial, bajo la jurisprudencia actual establecida a partir de la prueba *Central Hudson*, la libertad de expresión comercial puede ser reglamentada con el objetivo de informar correctamente al publico. Interpretada de manera correcta, la posición histórica de la FDA sigue esta línea, porque está perfectamente adaptada para una necesidad concreta: la producción de pruebas de alta calidad, que pueden ser evaluadas en una segunda fase por instancias de reglamentación profesionales.

Los documentos de orientación preliminares y el memorándum recientemente constituido por la FDA que revelan su posición a propósito de la publicidad fuera de indicación son alentadores.[74-76] La FDA y el Departamento de Justicia de los Estados Unidos deberían defender con ferocidad la competencia de la FDA sobre la restricción de la publicidad fuera de indicación. El DOJ, en colaboración con agencias federales de salud pública, debería proteger las restricciones sobre la comercialización fuera de indicación: son necesarias para exigir que una cantidad superior de pruebas sostengan el discurso comercial que establece la seguridad y la eficacia de un medicamento. Debería, además, seguir emprendiendo acciones judiciales contra la publicidad fuera de indicación, recurriendo a la ley sobre las declaraciones falsas (False Claims Act), si es necesario.

Recomendaciones
La FDA no debería revisar su reglamento y sus normas actuales de modo a permitir que las compañías farmacéuticas emprendan más comunicación de la que existe hoy, respecto a usos extraoficiales. Los documentos de orientación preliminares publicados por la FDA a principios del 2017 deberían ser adoptados como documentos de orientación definitivos.
La FDA y el Departamento de Justicia de los Estados Unidos (US Department of Justice, DOJ) no deberían cesar de procesar casos de promoción fuera de lo indicado, deberían también comprometerse a litigar hasta resolución los problemas relacionados con la Primera Enmienda a la Constitución de los Estados Unidos.
La FDA y el DOJ deberían ser transparentes respecto a sus estrategias para imponer las restricciones sobre la comercialización extraoficiales, incluyendo sus maneras de litigar los casos de comercialización de usos extraoficiales, de resolverlos y de negociar con las compañías farmacéuticas.

6. Reforzar la Reglamentación de Productos Sanitarios

Problema	Los procesos de evaluación y de seguimiento pre-comercialización y post-comercialización son más débiles para los productos sanitarios que para los medicamentos químicos y biológicos
Solución	La FDA debería reforzar sus criterios de reglamentación para los productos sanitarios de riesgo moderado a elevado. Los productos de grado de riesgo moderado deberían ser evaluados con más rigor antes de recibir una autorización de comercialización. Los nuevos productos de grado de riesgo elevado para los cuales una autorización de comercialización es necesaria, deberían recibir una autorización solo a partir de pruebas obtenidas gracias a ensayos aleatorizados y controlados.

Los procesos de autorización para los productos sanitarios y para los medicamentos químicos y biológicos no son los mismos. El proceso reglamentario de autorización depende del riesgo implicado por el producto. Para los productos de Clase I (de grado de riesgo bajo) como los bajalenguas, una autorización de comercialización no es necesaria. Esta medida es apropiada.

Para los productos de Clase II (de grado de riesgo moderado), un aviso a la FDA, previo a la comercialización, es necesario. Los productos obtienen la autorización de comercialización a condición que el fabricante certifique que son en gran parte equivalentes a un producto sanitario ya comercializado, un proceso llamado solicitud 510(k). Aunque algunos fabricantes deben presentar datos clínicos durante la evaluación pre-comercialización de los productos de Clase II, los datos clínicos no son una condición sistemática a la obtención de una autorización de comercialización o de los estudios de seguimiento post-comercialización. Apoyamos las recomendaciones de

la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos (Institute of Medicine) del 2011, para que el proceso de solicitud 510(k) para los productos de Clase II sea remplazado por un marco reglamentario que evalúe más racionalmente la seguridad y la eficacia de los productos antes y después la comercialización.[77] Esto requiere una legislación nueva.

Para los productos de Clase III (de grado de riesgo elevado), una autorización de la FDA pre-comercialización es necesaria. Debe apoyarse sobre estudios clínicos y obliga, lo más a menudo, los fabricantes a comprometerse para realizar estudios post-comercialización. La FDA debería reforzar las disposiciones reglamentarias actuales a propósito del uso de datos provenientes de ensayos clínicos durante la evaluación de las solicitudes de autorización pre-comercialización para los productos de Clase III. Estudios recientes sugieren que estos requisitos conducen en promedio a la realización de un estudio de viabilidad con 50 pacientes y de un estudio clave con 250 pacientes de manera a demostrar la seguridad y la eficacia de estos productos de riesgo elevado, la mitad solamente de estos ensayos siendo aleatorizados y controlados.[36] Estas disposiciones reglamentarias deberían ser mantenidas en los casos de solicitudes para indicaciones ampliadas de los productos de Clase III a través de las extensiones de autorización de comercialización.

Los productos de Clase III deberían obtener una autorización solo si son objetos de ensayos aleatorizados, controlados, usando resultados clínicos como criterios de estudio, con ciego si necesario y un seguimiento adecuado. Rechazamos la autorización de productos sanitarios de Clase III si se basa en datos de observación y de estudios realizados sin grupo control, porque no producen pruebas suficientes para demostrar la seguridad y la eficacia.[77-80] Anteriormente, cuando los productos de Clase III recibían una autorización de comercialización gracias a los criterios menos estrictos de la solicitud 510(k), algunos pacientes estaban expuestos a riesgos inútiles, y por

consiguiente, había que pronunciar retiradas. En el pasado, requisitos probatorios menores resultaron en autorizaciones prematuras de los productos, con estudios posteriores produciendo pruebas de mayor calidad que demostraban la carencia de beneficios de los productos autorizados.[81]

Para mejorar los estudios post-comercialización, la FDA debería reforzar las disposiciones (que están siendo integrados gradualmente a un calendario), según la cual todos los productos sanitarios de Clase I, II y III deben ser etiquetados con un número de identificación único de aquí a 2020.[82] Además, la FDA debería reclamar de los proveedores de historia clínica electrónica (Electronic Health Record, EHR) y de los sistemas de cobertura, incluido a nivel federal, que modifiquen sus historiales médicos y sus formularios administrativos de solicitud de reembolso para integrar de manera sistemática el número de identificación único del producto en las facturas por atención médica. Esto permitiría una evaluación post-comercialización de la seguridad y de la eficacia de los productos, usando datos reunidos de manera sistemática.

Recomendaciones
La FDA debería convocar una comisión de expertos para que preconice los cambios legislativos necesarios para crear un marco de reglamentación actualizado para los productos sanitarios de Clase II. Este garantizaría la seguridad y la eficacia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, según las recomendaciones del Instituto de Medicina.
La FDA debería reforzar sus requisitos de reglamentación actuales para los datos provenientes de ensayos clínicos evaluando las solicitudes pre-comercialización de productos de Clase III. Además, la FDA debería verificar el cumplimiento con los requisitos post-comercialización por parte de la industria farmacéutica, estableciendo notablemente sistemas de seguimiento, informes sobre el mal funcionamiento de productos sanitarios, perjuicios graves o fallecimientos, así como estudios de vigilancia y estudios post-comercialización obligatorios para obtener una autorización previa a la comercialización.
La FDA debería imponer un requisito para que todos los productos sanitarios sean etiquetados con un número de identificación único y todos los sistemas de coberturas privados y federal, incluidos los Centros de Servicios Medicare & Medicaid, modifiquen sus formularios administrativos estándares de solicitud de reembolso de modo a incluir el número de identificación único del producto sanitario.

7. Mejorar el Acceso a los Datos Resultando de Ensayos Clínicos, Incluso a los Datos de Pacientes, a los Datos Agregados y a los Metadatos

Problema	La falta de acceso, para los investigadores independientes, a los datos anonimizados de pacientes, a los datos agregados y a los metadatos provenientes de ensayos clínicos, puede ocultar graves problema de eficacia y de seguridad de los productos médicos nuevos y existentes. La falta de información durante las acciones de reglamentación y de tomas de decisiones de la FDA puede perjudicar las tomas de decisiones en el ámbito médico.
Solución	La FDA debería dar a los investigadores un acceso a los datos anonimizados provenientes de ensayos clínicos sometidos por los fabricantes de medicamentos y productos sanitarios cuando solicitan una autorización y realizan evaluaciones post-comercialización. La FDA debería imponer el registro de los ensayos clínicos y la redacción de informes, sancionando la ausencia de conformidad con estas medidas. La FDA debería adoptar las recomendaciones de su comisión de reflexión sobre la transparencia: garantizarán una transparencia incrementada durante los procesos de reglamentación y las tomas de decisiones de la FDA.

Es importante garantizar que los datos clínicos estén en acceso abierto para los investigadores independientes, porque algunos medicamentos son autorizados antes de que análisis complementarios revelen su carencia de eficacia o los efectos secundarios graves que pueden causar: elementos desconocidos en el momento de la autorización. Por ejemplo, después de la retirada del Vioxx (rofecoxib) porque aumentaba los riesgos cardiovasculares (según datos revelados durante la litigación), investigadores

independientes (que participaron al juicio como peritos judiciales) realizaron un análisis combinado de todos los estudios controlados con placebo del medicamento. El análisis reveló que los riesgos cardiovasculares incrementados aparecían con más claridad con el tiempo, a medida que el fabricante realizaba nuevos estudios, aunque no fueran sistemáticamente publicados o que los resultados en cuanto a la seguridad del producto no fueran mostrados a la comunidad científica.[83] Aunque estos datos fueron revelados solamente mediante la litigación (lo que hizo posible la realización de este análisis), la mayor parte de los contenciosos involucrando productos médicos son resueltos y las órdenes definitivas pronunciadas sin que personas exteriores obtengan el acceso a los datos de las investigaciones clínicas probando la eficacia y la seguridad de los productos en cuestión.

La investigación independiente puede demostrar, de la misma manera, la carencia de beneficios de algunos tratamientos autorizados. Una meta-análisis realizada sobre ensayos registrados e informes de estudios clínicos finalizados para el Tamiflu (oseltamavir) han mostrado que, a pesar del almacenamiento por el gobierno de este medicamento contra la gripe, sus beneficios eran escasos y sin embargo exponía los pacientes a una cierta toxicidad.[84] La Academia Nacional de Medicina ha revelado la importancia de los análisis complementarios realizados por investigadores independientes, mencionando un estudio que determinó los riesgos de suicidios incrementados en la población adolescente bajo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otro estudio que evaluaba el riesgo de ataques para los pacientes bajo Avandia (rosglitazone) y los resultados de un estudio realizado sobre el uso extraoficial del Neurontin (gabapentina).[85]

La investigación independiente es a menudo capaz de identificar, en los datos de origen, problemas de seguridad que los primeros estudios no detectaron.[86,87] Un acceso completo a la totalidad de los datos garantizará la evaluación escrupulosa de

la exactitud de los datos existentes por parte de investigadores independientes, la realización de meta-análisis y estudios de seguimiento para confirmar los resultados obtenidos durante estudios previos y mejorar el conocimiento de los posibles riesgos y beneficios de un medicamento o producto sanitario en particular, de manera a poder informar los médicos, los pacientes y los sistemas de salud públicos y privados. Se pueden divulgar sin peligro los datos a investigadores independientes, una vez que han sido anonimizados para proteger la vida privada de los pacientes. Existen normas de anonimización en la industria que permiten garantizar que un investigador no podrá identificar el sujeto de un ensayo clínico a partir de los datos estudiados.[85,88]

Sin embargo, una gran parte de los ensayos clínicos quedan sin registrar, sea en la plataforma de registro clínico federal, ClinicalTrials.gov, o en revistas científicas revisadas por pares. Esta incapacidad a difundir los resultados de investigación y a compartir los datos con investigadores independientes tiene consecuencias negativas notables sobre la salud pública y la medicina. Cuando el conocimiento de la seguridad y de la eficacia de los productos médicos se basa sobre datos incompletos, los profesionales de la salud toman decisiones clínicas a partir de un conjunto de informaciones limitadas. De la misma manera, los sistemas públicos y privados de salud deciden las coberturas y el reembolso a aplicar para estos productos con informaciones incompletas. Con la autoridad que le confiere la ley de 2007 de Enmienda de la Administración de Alimentos y Medicamentos, la FDA tiene la carga de exigir el cumplimiento con el requisito siguiente: los investigadores deben registrar los ensayos y sus resultados sobre la página web ClinicalTrials.gov. Sin embargo, la mayoría de los resultados obtenidos durante los ensayos clínicos realizados entre 2008 y 2012, sujetos a estos requisitos, no han sido presentados sobre ClinicalTrials.gov.[89]

Según las condiciones de los convenios internacionales, las compañías farmacéuticas someten habitualmente informaciones similares a los organismos de

reglamentación del mundo entero, para obtener la autorización de sus medicamentos. La Agencia Europea de Medicamentos exige en el futuro la publicación de datos agregados y metadatos, y publicará pronto datos de pacientes anonimizados. Health Canada ha sugerido la ejecución de nuevas legislaciones para permitir la publicación futura de datos clínicos agregados, de informes y datos fehacientes provenientes de ensayos clínicos finalizados. Actualmente, la FDA describe el proceso que se debe seguir para obtener la autorización de nuevos medicamentos biológicos y químicos sobre su página web. Esta contiene además, análisis científicos y estadísticos detallados elaborados por el personal de la agencia. Sin embargo, el resto de las informaciones es disponible solo si un investigador presenta una solicitud conforme a la ley de acceso a la información (Freedom of Information Act request) y que es aceptada. Apoyamos las leyes actuales que exigen el registro de los ensayos clínicos y la entrega de sus resultados. Creemos también que es lógico que la FDA y los investigadores divulguen informaciones, en el futuro, respetando criterios al menos equivalentes a los de la Agencia Europea de Medicamentos. La FDA ha lanzado una Iniciativa para la Transparencia en 2009 que invitaba la agencia a mejorar su comunicación con el público y la industria, recomendándole la creación de guías accesibles al público, la difusión de más contenido a través de su página web a propósito de los productos médicos y de su reglamentación, y la divulgación de información sobre los procesos de decisiones de la agencia. La FDA ha aplicado la mayoría de las recomendaciones de la Comisión de reflexión sobre la Transparencia, pero no todas. Por ejemplo, una de las propuestas dejada sin aplicar tenía como objetivo la difusión de datos de pacientes combinados y anonimizados, usados por la FDA para analizar los riesgos y beneficios revelados por los estudios y los fabricantes.

Un informe reciente de la comisión de reflexión sobre la transparencia de la FDA, grupo de investigadores independientes, establece un plan de acción exhaustivo sobre los cambios a implementar en términos de transparencia para que

avance el desarrollo de productos médicos seguros y eficaces.[90,91] Apoyamos plenamente estas recomendaciones, principalmente las que exigen de la FDA que sea más transparente sobre las etapas claves que constituyen el proceso de solicitud de autorización, la manera en que realiza sus propios análisis y toma sus decisiones, sobre los procesos de solicitudes para los medicamentos genéricos, su evaluación y el seguimiento de los medicamentos biológicos. Apoyamos de la misma manera la difusión por parte de la FDA de informaciones para rectificar las informaciones engañosas que se encuentran en el contexto de comercialización y el uso de datos provenientes de estudios científicos para mejorar la comprensión de los productos médicos.[90,91]

Recomendaciones
El Congreso debería adoptar una legislación que haga de la divulgación de todos los datos provenientes de ensayos clínicos recibidos por la FDA a los investigadores que trabajan sobre la salud publica, en la investigación clínica y en ciencias fundamentales, un requisito a la obtención de una autorización. Los datos divulgados deberían incluir datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados (incluyendo reportes de caso).
El DOJ debería implementar una política que obligue las compañías farmacéuticas a compartir los datos clínicos existentes y futuros, incluyendo datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados como condición de resolución de las acciones emprendidas contra las compañías farmacéuticas.
La FDA debería ejecutar los requisitos de presentación de informes actuales, de manera que los resultados de los estudios clínicos sean registrados y divulgados a través del registro de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institute of Health, NIH), ClinicalTrials.gov.
El Congreso debería adoptar una legislación que obligue la divulgación de los datos clínicos provenientes de estudios post-comercialización presentados a la FDA, incluyendo los datos agregados, los metadatos y los datos de pacientes anonimizados, de manera accesible a los investigadores.
La FDA debería adoptar todas las recomendaciones de la comisión de reflexión sobre la transparencia de la FDA (FDA Transparency Working Group).

Conclusión

Garantizar la seguridad y la eficacia de los productos médicos usados por millones de Americanos es un deber sagrado para la FDA. El deseo de crear un proceso de autorización rápido y eficaz para los nuevos medicamentos químicos y biológicos no debe entrar en conflicto con la necesidad de una evaluación de alta calidad y rigurosa de los productos antes de que lleguen al mercado. En este documento de política, damos recomendaciones que reconcilian estas dos funciones esenciales de la FDA. Sin embargo, la administración Trump, la FDA y su comisario general, el Dr Scott Gottlieb y el Congreso de los Estados Unidos, deben tomar iniciativas para consolidar la agencia.

Reiterar el compromiso existente con la misión de la FDA y darle los recursos necesarios permitirá preservar la salud de los pacientes y al mismo tiempo invertir en medicamentos químicos, biológicos y productos sanitarios que son productos realmente benéficos a largo plazo.

Referencias Biográficas

1. Hilts PJ. *Protecting America's Health: The FDA, Business, And One Hundred Years of Regulation.* New York, NY: Alfred A. Knopf; 2003.
2. Greene JA, Podolsky SH. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals — The Kefauver–Harris Amendments at 50. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(16):1481-1483.
3. Nichols E. 1. Historical Perspective. In: Institute of Medicine. *Roundtable for the Development of Drugs and Vaccines Against AIDS. Expanding Access to Investigational Therapies for HIV Infection and AIDS: March 12–13, 1990 Conference Summary.* 1991 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234129/.
4. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Braunstein JB, Krumholz HM, Ross JS. Regulatory Review of Novel Therapeutics — Comparison of Three Regulatory Agencies. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(24):2284-2293.
5. Downing NS, Zhang AD, Ross JS. Regulatory Review of New Therapeutic Agents — FDA versus EMA, 2011–2015. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(14):1386-1387.
6. Jenkins JK, Office of New Drugs, Center For Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. CDER New Drug Review: 2015 Update FDA/CMS Summit, December 14, 2015. 2015; http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM477020.pdf.
7. Gassman AL, Nguyen CP, Joffe HV. FDA Regulation of Prescription Drugs. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(7):674-682.
8. U.S. Food and Drug Administration. 22 Case Studies Where Phase 2 And Phase 3 Trials Had Divergent Results. 2017; https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM535780.pdf.
9. Gulfo JV, Briggeman J, Roberts E. The Proper Role of the FDA for the 21st Century. 2016; https://www.mercatus.org/publication/proper-role-fda-21st-century.
10. Roy ASA, Manhattan Institute for Policy Research. Stifling New Cures: The True Cost of Lengthy Clinical Drug Trials 2012; https://www.manhattan-institute.org/html/stifling-new-cures-true-cost-lengthy-clinical-drug-trials-6013.html.
11. Kesselheim AS, Avorn J. New "21st Century Cures" Legislation: Speed and Ease vs Science. *JAMA.* 2017/02/14;317(6): 581.
12. Schmid EF, Smith DA. Keynote Review: Is Declining Innovation in the Pharmaceutical Industry a Myth? *Drug Discovery Today.* 2005;10(15):1031-1039.
13. Ward DJ, Martino OI, Simpson S, Stevens AJ. Decline in New Drug Launches: Myth or Reality? Retrospective Observational Study Using 30 Years of Data from the UK. *BMJ Open.* 2013;3(2).
14. Carpenter D. *Reputation, Information and Confidence: The Political Economy of Pharmaceutical Regulation.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 2010.

15. Eisenberg RS. The Role of the FDA in Innovation Policy. *Michigan Telecommunications and Technology Law Review.* 2006;13:345.
16. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. Trends in Utilization of FDA Expedited Drug Development and Approval Programs, 1987-2014: Cohort Study. *BMJ Open.* 2015;351:h4633.
17. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. *JAMA.* 2014;311(4):368-377.
18. Robb MA, McInnes PM, Califf RM. Biomarkers and Surrogate Endpoints Developing Common Terminology and Definitions. *JAMA.* 2016;315(11):1107-1108.
19. Pease AM, Krumholz HM, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Ross JS. Postapproval Studies of Drugs Initially Approved by the FDA on the Basis of Limited Evidence: Systematic Review. *BMJ Open.* 2017;357:j1680.
20. Bikdeli B, Punnanithinont N, Akram Y, et al. Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990–2011. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(3):e005285.
21. Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(12):1992-1994.
22. Johnson JR, Ning Y-M, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(8):636-644.
23. Vitry A, Nguyen T, Entwistle V, Roughead E. Regulatory Withdrawal of Medicines Marketed with Uncertain Benefits: The Bevacizumab Case Study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice.* 2015;8.
24. Dawood S, Shaikh AJ, Buchholz TA, et al. The Use of Bevacizumab Among Women with Metastatic Breast Cancer: A Survey on Clinical Practice and the Ongoing Controversy. *Cancer.* 2012;118:2780-2786.
25. 21 U.S.C. §356(a)(1).
26. Kesselheim AS, Woloshin S, Eddings W, Franklin JM, Ross KM, Schwartz LM. Physicians' Knowledge About FDA Approval Standards and Perceptions of the "Breakthrough Therapy" Designation. *JAMA.* 2016;315(14):1516-1518.
27. Krishnamurti T, Woloshin S, Schwartz LM, Baruch F. A Randomized Trial Testing US Food and Drug Administration "Breakthrough" Language. *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(11):1856-1858.
28. Ross JS, Redberg RF. Would a Breakthrough Therapy by Any Other Name Be as Promising? *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(11):1858-1859.
29. Alper BS, Hand JA, Elliott SG, et al. How Much Effort is Needed to Keep up with the Literature Relevant for Primary Care? *Journal of the Medical Library Association.* 2004;92(4):429-437.

30. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, Analysis and Reporting of Sex and Race/Ethnicity in Clinical Trials: Have We Made Progress? *Journal of Women's Health.* 2011;20(3):315-320.
31. Chen Moon S. J, Lara PN, Dang JHT, Paterniti DA, Kelly K. Twenty Years Post-NIH Revitalization Act: Renewing the Case for Enhancing Minority Participation in Cancer Clinical Trials. *Cancer.* 2014;120(0 7):1091-1096.
32. Downing NS, Shah ND, Neiman JH, Aminawung JA, Krumholz HM, Ross JS. Participation of the Elderly, Women, and Minorities in Pivotal Trials Supporting 2011–2013 U.S. Food and Drug Administration Approvals. *Trials.* 2016;17(1):199.
33. Downing NS, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun J-D, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA.* 2017;317(18):1854-1863.
34. U.S. Government Accountability Office. GAO-16-192, FDA Expedites Many Applications, But Data for Postapproval Oversight Need Improvement. 2015; http://www.gao.gov/assets/680/674183.pdf.
35. U.S. Senate Committee on Health, Education, Labor, and Pensions. Senate, House Health Committee Leaders Release Discussion Draft of FDA User Fees Reauthorization [press release]. April 14, 2017; https://www.help.senate.gov/ranking/newsroom/press/_senate-house-health-committee-leaders-release-discussion-draft-of-fda-user-fees-reauthorization.
36. Rathi VK, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS. Characteristics of Clinical Studies Conducted Over the Total Product Life Cycle of High-Risk Therapeutic Medical Devices Receiving FDA Premarket Approval in 2010 and 2011. *JAMA.* 2015;314(6): 604-612.
37. Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and Postmarketing Commitments. *JAMA.* 2013;310(2):202-204.
38. U.S. Food and Drug Administration. Midodrine Update February 8, 2012; https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm290825.htm.
39. Anstey MH, Wibrow B, Thevathasan T, et al. Midodrine as Adjunctive Support for Treatment of Refractory Hypotension in the Intensive Care Unit: A Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Trial (The MIDAS Trial). *BMC Anesthesiology.* 2017;17(1):47.
40. Dhruva SS, Redberg RF. Accelerated Approval and Possible Withdrawal of Midodrine. *JAMA.* 2010;304(19):2172-2173.
41. Shire PLC. United States Post-Marketing Commitments. September 30, 2016; https://www.shire.com/-/media/shire/shireglobal/shirecom/pdffiles/postmarketingcommitments/shireregulatorycommitments.pdf?la=en&hash=65D6D5327DCC08D92FD35C028C773BDD93CDD6FE.

42. Smith W, Wan H, Much D, Robinson AG, Martin P. Clinical Benefit of Midodrine Hydrochloride in Symptomatic Orthostatic Hypotension: A Phase 4, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Tilt-Table Study. *Clinical Autonomic Research.* 2016;26:269-277.
43. 21 U.S.C. 333(f)(4)(A).
44. U.S. Food and Drug Administration. Treatment Use of Investigational Drugs—Information Sheet. 2016; http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126495.htm.
45. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use of An Investigational Drug or Biologic—Information Sheet. 2016; http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126491.htm.
46. U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access To Investigational Drugs For Treatment Use —Questions And Answers, Guidance For Industry. 2016; http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm351261.pdf.
47. U.S. Food and Drug Administration. Charging For Investigational Drugs Under An IND—Questions And Answers, Guidance For Industry. 2016; http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM351264.pdf.
48. U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access to Medical Devices. 2016; http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm051345.htm.
49. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Khozin S, Moscicki R. Expanded Access of Investigational Drugs: The Experience of the Center of Drug Evaluation and Research Over a 10-Year Period. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2016;50(6):705-709.
50. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Lowy N. Ten-Year Experience for the Center for Drug Evaluation and Research, Part 2: FDA's Role in Ensuring Patient Safety. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2017;51(2):246-249.
51. Caplan AL, Ray A. The Ethical Challenges of Compassionate Use. *JAMA.* 2016;315(10): 979-980.
52. Caplan AL, Moch K. Rescue Me: The Challenge of Compassionate Use in the Social Media Era. *Health Affairs Blog.* Vol 2017. Bethesda, MD: Project Hope; August 27, 2014.
53. Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Practical, Legal, and Ethical Issues in Expanded Access to Investigational Drugs. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(3):279-286.
54. 21 U.S.C. 551a.
55. Caplan AL, Bateman-House A. Should Patients in Need Be Given Access to Experimental Drugs? *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2015;16(9):1275-1279.
56. Shapiro RS. Reconciling States' "Right to Try" Legislation and FDA's Expanded Access Program. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2017;51(2):153-156.

57. 21 U.S.C. 355g(b).
58. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *New England Journal of Medicine.* 2016;375(23):2293-2297.
59. *United States v. Caronia,* 703 F.3d 149(2d Cir. 2012).
60. *Amarin Pharma, Inc. v. Food & Drug Administration,* 119 F. Supp. 3d 196(S.D.N.Y. 2015).
61. Kapczynski A. Free Speech and Pharmaceutical Regulation—Fishy Business. *JAMA Internal Medicine.* 2016;176(3):295-296.
62. Kim J, Kapczynski A. Promotion of Drugs for Off-label Uses: The US Food and Drug Administration at a Crossroads. *JAMA Internal Medicine.* 2017;177(2):157-158.
63. Letter and draft bill from Fred Upton & Joseph Pitts, Chairman on Committee of Energy and Commerce, and Chairman on Subcommittee on Health, to Sylvia Burwell, Secretary of Health and Human Services. May 26, 2016; https://energycommerce.house.gov/sites/republicans.energycommerce.house.gov/files/documents/114/letters/20160526HHS.pdf.
64. Kesselheim AS, Mello MM, Studdert DM. Strategies and Practices in Off-Label Marketing of Pharmaceuticals: A Retrospective Analysis of Whistleblower Complaints. *PLOS Medicine.* 2011;8(4):e1000431.
65. U.S. Department of Justice. Pharmaceutical Company Cephalon to Pay $425 Million for Off-label Drug Marketing [press release]. September 29, 2008; http://www.fda.gov/iceci/criminalinvestigations/ucm260715.htm.
66. Flowers CM, Racoosin JA, Kortepeter C. Seizure Activity and Off-Label Use of Tiagabine. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(7):773-774.
67. Schultz WB. Trump's New FDA Commissioner Has a Huge Decision To Make. *Washington Post* May 16, 2017; https://www.washingtonpost.com/opinions/trumps-new-fda-commissioner-has-a-huge-decision-to-make/2017/05/16/4ee187f8-3667-11e7-b412-62beef8121f7_story.html?utm_term=.634bd35c1a36.
68. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Internal Medicine.* 2016;176(1): 55-63.
69. Rodwin MA. Rooting out Institutional Corruption to Manage Inappropriate Off-Label Drug Use. *Journal of Law Medicine and Ethics.* 2013;41: 654–664
70. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, Landefeld CS. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Annals of Internal Medicine.* 2006(145):284-293.
71. Mack A. Examination of the Evidence for Off-Label Use of Gabapentin. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2003;9(6):559-568.
72. U.S. Department of Justice. Warner-Lambert to Pay $430 Million to Resolve Criminal & Civil Health Care Liability Relating to Off-Label Promotion [press release]. May 4, 2004; https://www.justice.gov/archive/opa/pr/2004/May/04_civ_322.htm.

73. *Whitaker v. Thompson*, 353 F3d 947(D.C. Cir. 2004).
74. U.S. Food and Drug Administration. FDA Memorandum--Public Health Interests and First Amendment Considerations Related to Manufacturer Communications Regarding Unapproved Uses Of Approved Or Cleared Medical Products. 2017; https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2016-N-1149-0040.
75. U.S. Food and Drug Administration. Drug And Device Manufacturer Communications With Payors, Formulary Committees, And Similar Entities –Questions And Answers Guidance For Industry And Review Staff, Draft Guidance. 2017; https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537347.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
76. U.S. Food and Drug Administration. Medical Product Communications That Are Consistent with the FDA-Required Labeling — Questions and Answers Guidance for Industry, Draft Guidance. 2017; https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537130.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
77. Institute of Medicine. Medical Devices and The Public's Health: The FDA 510(K) Clearance Process At 35 Years. 2011; http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report Files/2011/Medical-Devices-and-the-Publics-Health-The-FDA-510k-Clearance-Process-at-35-Years/510k Clearance Process 2011 Report Brief.pdf.
78. U.S. Government Accountability Office. GAO-09-190, Medical Devices: FDA Should Take Steps to Ensure That High-Risk Device Types Are Approved through the Most Stringent Premarket Review Process. 2009; http://www.gao.gov/assets/290/284882.pdf.
79. U.S. Government Accountability Office. GAO-11-468, Medical Devices: FDA Should Enhance Its Oversight of Recalls. 2011; http://www.gao.gov/assets/320/319565.pdf.
80. U.S. Government Accountability Office. GAO-11-556T, Medical Devices: FDA's Premarket Review and Postmarket Safety Efforts. 2011; http://www.gao.gov/new.items/d11556t.pdf.
81. Redberg RF. Sham Controls in Medical Device Trials. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(10):892-893.
82. 21 C.F.R. § 801 et seq.
83. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled Analysis of Rofecoxib Placebo-Controlled Clinical Trial Data: Lessons for Postmarket Pharmaceutical Safety Surveillance. *Archives of Internal Medicine.* 2009;169(21): 1976-1985.
84. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for Influenza in Adults and Children: Systematic Review of Clinical Study Reports and Summary of Regulatory Comments. *BMJ Open.* 2014;348:g2545.

85. Institute of Medicine. Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk. 2015; http://nationalacademies.org/HMD/Reports/2015/Sharing-Clinical-Trial-Data.aspx.
86. Ross JS, Krumholz HM. Ushering in a New Era of Open Science Through Data Sharing: The Wall Must Come Down. *JAMA*. 2013;309(13):1355-1356.
87. Goldacre B, Heneghan C. Improving, and Auditing, Access to Clinical Trial Results. *BMJ Open*. 2014;348:g213.
88. TransCelerate Biopharma Inc. Clinical Study Reports Approach to Protection of Personal Data. 2014; http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2015/04/Transcelerate-standard-CSR-Redaction-Approach_Version-2-0_31Aug2014.pdf.
89. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1031-1039.
90. Sharfstein JM, Miller JD, Alexander GC, et al. FDA Transparency Working Group. Blueprint for Transparency at the U.S. Food and Drug Administration: Recommendations to Advance the Development of Safe and Effective Medical Products. 2017; http://jhsph.edu/blueprintFDA.
91. Sharfstein JM, Stebbins M. Enhancing Transparency at the US Food and Drug Administration: Moving Beyond the 21st Century Cures Act. *JAMA*. 2017;317(16): 1621-1622.