

# Evaluación de drogas durante la pandemia de Covid-19 (traducción automática)

Listado de autores.

- Benjamin N. Rome, MD,
- y Jerry Avorn, MD
- **Artículo** 14 de abril de 2020

DOI: 10.1056 / **New England Journal of Medicine** p2009457

**afiliaciones de autor** Del Programa de Regulación, Terapéutica y Derecho (PORTAL), División de Farmacoepidemiología y Farmacoeconomía, Departamento de Medicina, Hospital Brigham and Women's y Harvard Medical School, Bost

---

La búsqueda de un tratamiento para Covid-19 está probando la capacidad de nuestro país para desarrollar, probar e implementar medicamentos rápidamente, presentando oportunidades y desafíos para nuestro aparato de evaluación de drogas. Varios aspectos de la respuesta de los **Estados Unidos** plantean serias preocupaciones, destacando cómo los procesos para evaluar y aprobar medicamentos pueden salir mal durante una crisis de salud pública.

La pandemia mundial ha presionado a los médicos y a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para que actúen rápidamente para poner los medicamentos a disposición de los pacientes. Cuando la evidencia anecdótica y de observación muy limitada planteó la posibilidad de que las drogas antipalúdicas cloroquina e hidroxiclороquina puedan tener actividad contra el SARS-CoV-2, el presidente Donald Trump rápidamente comenzó a celebrar la promesa de su uso generalizado, afirmando en la televisión nacional que tenía una "corazonada" "Que dicha terapia fue efectiva y que las drogas podrían ser un" cambio de juego "para abordar la pandemia. Más recientemente, alentó abiertamente a los pacientes a tomar los medicamentos y sugirió que podría hacerlo él mismo, a pesar de haber dado negativo para el virus.

Después de las afirmaciones iniciales de Trump, la FDA, aún enfrentando críticas de que sus retrasos en la aprobación de los kits de prueba para el virus obstaculizaron los esfuerzos de prevención,

emitió una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) el 28 de marzo que permitía el uso de los medicamentos para tratar a pacientes con Covid-19 . Si bien el alcance de la EUA se limitó a permitir la distribución de cloroquina e hidroxicloroquina de un arsenal federal, Trump y otros informaron de manera incorrecta que su emisión significaba que la FDA había aprobado los medicamentos para esta indicación. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) llegaron a publicar dosis de cloroquina e hidroxicloroquina para su uso en pacientes con Covid-19, aunque luego las eliminó de su sitio web. Mientras tanto, se han planteado serias preocupaciones sobre la idoneidad de los estudios disponibles de estos medicamentos.<sup>1</sup>

Estos desarrollos representan amenazas fundamentales para el proceso de evaluación de drogas en los Estados Unidos. Abogar por que la FDA apruebe rápidamente los medicamentos sin datos de ensayos aleatorios va en contra de la idea de la medicina basada en evidencia y corre el riesgo de socavar aún más la comprensión y la fe del público en el proceso de revisión de drogas, que requiere "evidencia sustancial" de seguridad y eficacia basada en ensayos adecuados y bien controlados antes de que se pueda comercializar un medicamento. Aunque esta emergencia sin precedentes proporciona una razón convincente para que la FDA actúe de la manera más eficiente posible, la agencia y la comunidad médica aún pueden mantener los más altos estándares científicos mientras actúan de manera expedita.

La nueva EUA representa solo la segunda vez que la FDA utiliza una autoridad de emergencia para permitir el uso de un medicamento para una indicación no aprobada. Durante el brote de "gripe porcina" 2009–2010, la agencia permitió el uso de peramivir, un inhibidor de la neuraminidasa intravenosa en investigación, en pacientes hospitalizados gravemente enfermos con influenza H1N1. Bajo ese EUA, el peramivir se administró a unos 1200 a 1500 pacientes, sin un seguimiento riguroso de qué pacientes lo recibieron o una recopilación de datos de resultados.<sup>2</sup> En última instancia, un ensayo aleatorizado y controlado no logró mostrar ningún beneficio del peramivir en comparación con el placebo en

pacientes hospitalizados con gripe gravemente enfermos; el medicamento fue aprobado en 2014 con una indicación solo para influenza no complicada y no para uso en pacientes hospitalizados gravemente enfermos.

La hidroxiclороquina ya se comercializa para otras afecciones, por lo que a los médicos se les permitió recetarla fuera de etiqueta a pacientes con Covid-19 incluso antes de que se emitieran las recomendaciones de dosis de EUA o CDC. Además, para los medicamentos en investigación que aún no se comercializan, los proveedores pueden solicitar un "acceso ampliado" para pacientes gravemente enfermos que carecen de opciones de tratamiento alternativas y no son elegibles para ensayos clínicos: permiso que la FDA casi siempre otorga. Esta opción ya se ha utilizado para remdesivir, un medicamento antiviral en investigación cuyo fabricante lo ha proporcionado a más de mil pacientes con Covid-19 fuera de ensayos clínicos.

Incluso antes de la pandemia, muchos políticos conservadores y libertarios y grupos de defensa apoyaron la expansión del "derecho a probar" de los pacientes con drogas experimentales no aprobadas. Esta posición ha intensificado la creencia común pero falsa de que los procesos lentos y los requisitos excesivamente onerosos de la FDA impiden que los pacientes accedan a muchos medicamentos clínicamente útiles. De hecho, la FDA preside uno de los procesos de aprobación de medicamentos más rápidos del mundo, y la mayoría de los medicamentos obtienen aprobación en los Estados Unidos antes de ser aprobados en Europa o Canadá.<sup>3</sup> La FDA aprueba la abrumadora mayoría de las solicitudes de medicamentos que recibe, y en las últimas décadas ha estado aprobando más medicamentos sobre la base de pruebas limitadas, como menos ensayos clínicos por medicamento, ensayos con diseño subóptimo y ensayos que utilizan medidas sustitutas. que puede o no predecir el beneficio clínico real, como puntos finales.<sup>4 4</sup>

Es probable que ampliar el acceso a las terapias experimentales que no se han evaluado completamente tenga varias consecuencias no deseadas. Primero, los beneficios para los pacientes son desconocidos y pueden ser insignificantes (como en

el caso del peramivir), en cuyo caso el acceso ampliado socava los intentos de los médicos de practicar la medicina basada en la evidencia. En segundo lugar, los medicamentos como la hidroxiclороquina tienen riesgos bien documentados; someter a los pacientes a estos riesgos sería injustificable en ausencia de un beneficio clínico significativo. En tercer lugar, la distribución de medicamentos no probados bajo acceso ampliado o EUA puede restar valor a los recursos necesarios para llevar a cabo ensayos clínicos, incluida la base de pacientes y los fondos necesarios. Dado que los datos clave de resultados a menudo no se recopilan fuera de un ensayo,

Finalmente, con los medicamentos que ya se comercializan para otras afecciones, el uso generalizado fuera de etiqueta puede limitar el acceso de los pacientes que los necesitan para su uso establecido. Después de que Trump promovió la hidroxiclороquina, la prescripción del medicamento aumentó rápidamente, lo que provocó una escasez sustancial que afecta a los pacientes que lo toman por artritis reumatoide o lupus, indicaciones para las cuales se ha demostrado su eficacia.

Durante una pandemia que está causando que la morbilidad y la mortalidad crezcan exponencialmente, existe una tentación comprensible de hacer que las terapias no probadas estén ampliamente disponibles y no esperar datos rigurosos de ensayos clínicos. Sin embargo, los ensayos aleatorizados y controlados bien realizados en estos pacientes con enfermedades agudas pueden llevarse a cabo con bastante rapidez. Miles de nuevos pacientes con Covid-19 se presentan a la atención cada día, y muchos pueden ser (y son) rápidamente inscritos en ensayos clínicos pragmáticos. Los resultados clínicos más relevantes para evaluar estos medicamentos, incluida la muerte, la hospitalización, la cantidad de días que pasan en cuidados intensivos y la necesidad de un ventilador, se evalúan fácilmente y están disponibles en días o semanas.

Se están investigando al menos 25 fármacos para su uso en Covid-19, con 10 en ensayos clínicos activos. El primer ensayo controlado aleatorio principal publicado de una combinación de medicamentos

antivirales (lopinavir-ritonavir) comenzó a reclutar pacientes en China solo una semana después de que se identificara el virus.<sup>5</sup> Contrariamente a lo esperado, sus resultados fueron negativos, proporcionando una guía clínica importante.

Si surgen datos que demuestren que algún régimen es realmente efectivo en el tratamiento de Covid-19, la FDA debería poder revisar esos datos y proporcionar una decisión de aprobación en días o semanas. La agencia ya ha establecido un Programa de aceleración del tratamiento con coronavirus para ayudar a los fabricantes a navegar los requisitos administrativos y acelerar el proceso de revisión.

Los ensayos clínicos adecuados pronto confirmarán o refutarán la utilidad de varios fármacos candidatos en el tratamiento de Covid-19. Pero las semanas previas a la provisión de esa evidencia revelan una gran cantidad de amenazas a nuestro enfoque para evaluar los medicamentos. Cuestiones tales como un diseño de ensayo inadecuado, declaraciones públicas excesivas y el uso generalizado de tratamientos no probados continuarán presentándose durante esta pandemia y más allá.

La evaluación rigurosa previa a la comercialización de la seguridad y la efectividad de los medicamentos en ensayos aleatorizados y controlados sigue siendo nuestra herramienta principal para proteger al público de los medicamentos que son ineficaces, inseguros o ambos. Es una falsa dicotomía sugerir que debemos elegir entre un despliegue rápido de tratamientos y un escrutinio científico adecuado. Para la pandemia de Covid-19 y otros desafíos médicos apremiantes, la salud de los pacientes individuales y el público en general se verá mejor si permanecemos fieles a nuestro enfoque probado por el tiempo para la evidencia de los ensayos clínicos y la evaluación de medicamentos, en lugar de atajar y recurrir a soluciones rápidas atractivas pero arriesgadas. La pandemia inevitablemente dejará una considerable morbilidad, mortalidad y pérdida a su paso. El daño al proceso de evaluación de medicamentos del país, y el respeto del público por él, no debería ser parte de su legado.

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles en [NEJM.org](https://www.nejm.org).

**Este artículo fue publicado el 14 de abril de 2020 en [NEJM.org](https://www.nejm.org).**