

7

## La investigación clínica en el desarrollo de medicamentos huérfanos

*Rafael Dal-Ré*

## CONTENIDO

Resumen .....	105
1. Introducción .....	106
2. Las agencias de regulación y el desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos	107
3. Qué factores determinan la autorización de un medicamento huérfano por las agencias de regulación.....	110
4. Desarrollo de medicamentos huérfanos para pacientes pediátricos .....	111
5. Qué tipo de estudios clínicos son adecuados para obtener la autorización de medicamentos huérfanos .....	112
6. Estudios post-autorización de medicamentos huérfanos.....	114
7. Las organizaciones de pacientes y el desarrollo de medicamentos huérfanos.....	115
8. Conclusión.....	115

## RESUMEN

Los pacientes de enfermedades raras tienen el mismo derecho que los enfermos de enfermedades comunes a disponer de tratamientos adecuados. A pesar de que en los últimos años los medicamentos huérfanos –los destinados al tratamiento de los pacientes con enfermedades raras– han constituido la categoría de nuevos medicamentos con un más alto crecimiento en el número de autorizaciones tanto en Europa como en los EEUU, tan solo el 2% de las enfermedades raras disponen actualmente de tratamientos autorizados. Las agencias de regulación europea y estadounidense tienen criterios flexibles para autorizar la comercialización de medicamentos huérfanos, de forma que no son tan exigentes en la demostración de la eficacia y seguridad del nuevo fármaco que cuando se trata de medicamentos para enfermedades comunes. Así, muchos ensayos clínicos de medicamentos huérfanos presentan sesgos metodológicos (*v.g.*, ausencia de variables de calidad de vida) y no son enmascarados y abusan de variables subrogadas (*v.g.*, biomarcadores). El factor que mejor predice la autorización de un medicamento huérfano es que trate una necesidad no cubierta. La demostración de eficacia de la

variable principal y que esta sea clínicamente relevante según las agencias de regulación es el segundo predictor más fiable.

Desde hace años se está planteando la realización de ensayos clínicos con diseños alternativos al clásico ensayo controlado, aleatorizado y de grupos paralelos. Esto está resultando una necesidad imperiosa para el desarrollo clínico de medicamentos para enfermedades raras de muy baja prevalencia. Las dos estrategias útiles en estos casos son los diseños que pretenden minimizar el tamaño de la muestra a reclutar, y los que tratan de maximizar el número de casos tratados. Ensayos factoriales, adaptativos, aproximaciones bayesianas y ensayos cruzados son, entre otras, unas alternativas válidas y en franco desarrollo. La autorización progresiva, nueva vía de autorización de nuevos medicamentos iniciada en Europa en 2015, deberá ser utilizada para medicamentos huérfanos.

Hay que señalar que el desarrollo de medicamentos huérfanos tiene un claro déficit al constatarse que la regulación europea que ha estimulado la investigación de medicamentos para patologías de inicio en edad pediátrica ha conseguido su propósito para medicamentos en general, pero no para los medicamentos huérfanos en particular.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos huérfanos son aquellos que están dirigidos al tratamiento o prevención de las enfermedades raras<sup>1</sup>. Estas son las que, según la regulación de la Unión Europea (UE), ponen en peligro la vida del enfermo o son crónicamente debilitantes, afectan a menos de 50 personas por cada 100.000 habitantes en la UE, y carecen de método satisfactorio alguno para el tratamiento o prevención del trastorno o enfermedad. En los EEUU, una enfermedad rara es la que tiene una prevalencia menor de 200.000 casos en ese país, lo que supone que debe afectar a menos de 64 casos por 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

Las enfermedades raras son un conjunto heterogéneo de unas 7.000 enfermedades<sup>3</sup>, que afecta alrededor del 6-8% de la población occidental: unos 60 millones de personas en la UE y los EEUU<sup>4</sup>. Cada año se describen unas 250 nuevas enfermedades raras<sup>5</sup>. Estas enfermedades interesan diferentes órganos y sistemas, tienen un amplio abanico de pronósticos, responden de forma heterogénea a los tratamientos, y presentan una dispar prevalencia, de forma que algunas patologías se presentan con prevalencias cercanas al 50/100.000, mientras otras son extremadamente raras. Esto implica que el interés de la industria biofarmacéutica hacia medicamentos dirigidos al tratamiento de estas enfermedades sea escaso o inexistente, pues los costes de su desarrollo no se verían compensados por el volumen de ventas: de ahí el nombre que reciben de medicamentos 'huérfanos' (MH).

De las 7.000 enfermedades raras, un 80% son de origen genético, mientras el resto son de origen infeccioso, alimentario, alérgico o

debido a causas degenerativas, proliferativas o teratogénicas<sup>6,7</sup>. La realización de los ensayos clínicos que puedan demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos se ve dificultada no solo por la escasez de casos disponibles y su dispersión geográfica –lo que influye en el coste del ensayo–, sino por el desconocimiento del curso natural de muchas enfermedades –lo que dificulta saber si los cambios en el cuadro clínico del paciente se deben al efecto del tratamiento o al curso de su enfermedad–, y la carencia de terapias que puedan ser utilizadas en los ensayos por el grupo control. A esto debe añadirse que a muchos enfermos les disgustan los ensayos frente a placebo pues quieren recibir tratamiento experimental activo<sup>8</sup>, por lo que prefieren buscar el acceso a ese tratamiento por otras vías al margen del ensayo clínico.

En 1983, en los EEUU y en 2000 en la UE, se aprobaron sendas regulaciones que incluían una serie de incentivos regulatorios (por ejemplo, asesoría científica gratuita con la Agencia Europea de Medicamentos) y económicos (el más importante, la exclusividad comercial durante 7 años en los EEUU o 6-12 años en la UE) para incentivar el desarrollo de MH<sup>2</sup>. Para que un medicamento sea designado como huérfano por la Agencia de Regulación de Medicamentos europea (EMA) o americana (FDA), debe cumplir unos requisitos. Si los cumple, el promotor del desarrollo clínico se beneficiará de ciertos incentivos. A pesar del significativo efecto que estos incentivos han tenido en el desarrollo de medicamentos huérfanos, tan solo el 2% de las enfermedades raras tienen actualmente tratamientos autorizados<sup>9</sup>. En los últimos años, los MH han constituido

**TABLA 1. Algunos datos de interés sobre los medicamentos huérfanos (MH) y enfermedades raras en la Unión Europea.**

		Referencia
1.406 MH designados entre 2000 y 2014	40% para enfermedades de < 10/100.000 habitantes 50% para enfermedades de 11-30/100.000 habitantes 10% para enfermedades de 31-50/100.000 habitantes	EMA <sup>13</sup>
84 MH disponibles comercialmente en 2014	43% terapias antineoplásicas e inmunomoduladoras 19% para enfermedades del tracto alimentario y del metabolismo 7% para enfermedades cardiovasculares	Orphanet <sup>3</sup>
84 MH disponibles comercialmente en 2014	48% para enfermedades < 10/100.000 habitantes 39% para enfermedades de 11-30/100.000 habitantes 13% para enfermedades de 31-50/100.000 habitantes	EMA <sup>13</sup>
17 MH autorizados en 2014	43% de todas (n=40) las autorizaciones de la UE en 2014	Mullard <sup>12</sup>

*EMA: Agencia Europea de Medicamentos.*

la categoría de nuevos medicamentos con un más alto crecimiento en el número de autorizaciones, tanto en la UE como en los EEUU<sup>10</sup>; en 2014 alcanzaron un máximo de entre el 41% (17/41) y el 43% (17/40) de todas las autorizaciones en los EEUU y la UE, respectivamente<sup>11,12</sup>. En la tabla 1 se describen algunos datos de interés sobre los MH en la UE.

En la UE, los MH pueden quedar autorizados en tres situaciones administrativas (véase capítulo 6): a) autorización normal, b) autorización bajo condiciones excepcionales –que requerirá que la compañía informe periódicamente a la EMA sobre la seguridad y eficacia del medicamento–; y c) autorización condicional –por ejemplo, durante 1 año, renovable, si los datos muestran una relación beneficio/riesgo favorable y que los datos clínicos que la compañía vaya entregando a la EMA así lo aconsejen–. En la UE, el 35% de

los MH se autorizan bajo condiciones excepcionales o de forma condicional<sup>14</sup>.

Hay que señalar que, desde 2007, hay un mecanismo común para que los promotores entreguen sus solicitudes de designación de MH a la EMA y a la FDA: el éxito de este procedimiento se manifiesta en que el 60% de las solicitudes realizadas a la EMA desde ese año han utilizado este procedimiento, y que el 90% de los mismos productos para las mismas (o comparables) indicaciones han obtenido la designación solicitada a ambas agencias<sup>5</sup>.

## 2. LAS AGENCIAS DE REGULACIÓN Y EL DESARROLLO CLÍNICO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los pacientes de enfermedades raras tienen el mismo derecho que los enfermos de enfermedades comunes a disponer de trata-

mientos adecuados. La responsabilidad de la EMA y la FDA es la de autorizar medicamentos para poblaciones e indicaciones concretas, protegiendo la salud pública, es decir, asegurando la eficacia, seguridad y calidad de aquellos. Cuando de MH se trata, con mucha frecuencia se plantea el conflicto entre el deseo de los pacientes de disponer cuanto antes de esos fármacos y la necesidad de evaluarlos con un suficiente número de datos clínicos. Esto es todavía más complejo –y requiere de más tiempo y un mayor número de casos– si la evaluación del producto experimental se realiza frente a medicamentos autorizados para esa indicación. En relación a los datos clínicos a generar por el promotor del MH, la pregunta pertinente es: ¿las agencias de regulación son igualmente exigentes en la evaluación de los datos clínicos de medicamentos para enfermedades comunes y para enfermedades raras? La respuesta es clara: no.

Las agencias, como se verá en detalle más adelante, son más flexibles con los MH. Baste mencionar aquí que un estudio de nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre 2005 y 2012, evidenció que para medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades comunes se requirieron 2 ensayos (mediana) confirmatorios de eficacia (fase 3), de los que solo el 8% fueron no comparativos, y el 59% se compararon con placebo; para MH se exigió una mediana de 1 ensayo de fase 3, de los que el 50% fueron no comparativos y el 29% frente a placebo<sup>15</sup>.

La flexibilidad de la EMA a la hora de autorizar MH se pone de manifiesto de muchas maneras. La más llamativa es comprobar que con solo datos bibliográficos se autorizó el mitotane para carcinoma adrenocortical avanzado; que la de hidroxicarba-

mida para la anemia de células falciformes se fundamentó en datos bibliográficos y de registros; y que, en fin, la autorización de nitisinona para tirosinemia hereditaria tipo 1 solo requirió datos de 212 pacientes tratados con uso compasivo, no requiriendo en ninguno de estos tres casos datos de ensayos clínicos adicionales<sup>16</sup>. Esta flexibilidad ha sido criticada por excesiva. Así, no parece adecuado que se autorice un medicamento (alfa-velaglucerasa para la enfermedad de Gaucher) tras la realización de un ensayo de no inferioridad (la regulación exige mostrar superioridad sobre el tratamiento existente o placebo), o que se aprueben medicamentos estudiados en 150 pacientes para indicaciones con prevalencias de varias decenas de miles de enfermos en la UE<sup>14</sup>.

Varios autores han estudiado qué exigencias tienen las agencias en cuanto a los datos clínicos cuando evalúan los MH frente a las de fármacos indicados para enfermedades comunes. Así, en medicamentos para enfermedades oncológicas autorizados por la FDA entre 2004 y 2010, el número de pacientes (mediana) fue significativamente menor en el desarrollo clínico de MH que en los no huérfanos (96 *vs.* 290,  $p < 0,001$ ), en ensayos que no fueron aleatorizados (30% *vs.* 80%,  $p < 0,001$ ), y presentando una más alta frecuencia de reacciones adversas graves (48% *vs.* 36%;  $p = 0,04$ )<sup>17</sup>. En MH para enfermedades no oncológicas aprobados por la FDA entre 2001 y 2011, el número de pacientes (media) fue un sexto (390 *vs.* 2566,  $p < 0,0001$ ) del de fármacos para enfermedades comunes, con un menor número de ensayos clínicos (2,8 *vs.* 3,5;  $p < 0,05$ ), pero con porcentajes similares de ensayos aleatorizados (76% *vs.* 75%), con doble enmascaramiento (73% *vs.* 78%), y

frente a placebo (73% *vs.* 64%)<sup>18</sup>. Estos estudios sugieren que la FDA es menos exigente –en cuanto a la calidad metodológica– con los MH oncológicos que con el resto.

El estudio de Joppi y cols.<sup>14</sup> sobre los 63 MH autorizados por la UE entre 2000 y 2010 había mostrado ciertas deficiencias en los desarrollos clínicos de algunos fármacos. Así, por ejemplo, solo el 60% había realizado ensayos clínicos aleatorizados, y solo se habían incluido hasta un máximo de 200 pacientes en el 57% de los desarrollos clínicos de los MH. Esto, sin embargo, no ayuda a saber si los MH son autorizados en la UE con menores exigencias por parte de la EMA que los medicamentos para enfermedades comunes. Putziest y cols.<sup>19</sup> analizaron las características de los planes de desarrollo clínico de los medicamentos autorizados en la UE en 2010 y 2011. Pues bien, en ese bienio se aprobaron el 71% (12/17) y el 65% (33/51) de los MH y medicamentos para enfermedades comunes, respectivamente. La ausencia de eficacia en la variable principal se asoció claramente con un rechazo de la autorización, tanto para los MH como para el resto.

El análisis pormenorizado de los 117 ensayos confirmatorios de eficacia (fase 3) de los primeros 64 MH autorizados por la UE demostró que a) en menos del 80% de los ensayos el tiempo de seguimiento era lo suficientemente prolongado como para observar beneficio clínico; b) el 35% eran ensayos no comparativos, y que entre los ensayos controlados solo el 50% se realizaron de forma enmascarada; c) el 73% no incluyeron al menos una variable de evaluación de calidad de vida; d) el 80% utilizaron variables subrogadas (*v.g.*, biomarcadores); y e) solo el 49% de los ensayos incluyeron participantes

que representaban al universo de pacientes de la patología en estudio<sup>20</sup>.

Una última forma de analizar las posibles diferencias entre los planes de investigación de enfermedades raras y de enfermedades comunes es observar qué pretenden hacer los promotores, en vez de analizar qué resultados entregan a las agencias de los MH cuando solicitan su autorización. Así, desde 2006 se han registrado más de 24.000 ensayos en ClinicalTrials.gov (el registro de ensayos clínicos más grande en el mundo) y realizados en EEUU, Canadá y/o la UE, de los que el 11,5% (N=2.759) pertenecían a enfermedades raras<sup>21</sup>. Pues bien, en relación con los ensayos realizados para enfermedades comunes, los ensayos para enfermedades raras reclutaron un menor número de participantes (62 *vs.* 29; mediana), eran más frecuentemente no aleatorizados (30% *vs.* 63%), eran menos frecuentemente controlados frente a medicación activa (43% *vs.* 22%), duraron más (2,3 *vs.* 3,2 años, mediana) y se acabaron de forma prematura con mayor frecuencia (6% *vs.* 14%). Es interesante observar que los ensayos de enfermedades raras reclutan un 70% (29/41; mediana) del número pretendido al inicio de los ensayos, mientras que para enfermedades comunes se alcanza el 82% (62/76; mediana), que hay muchos más ensayos en fases 1 y/o 2 para MH (73% *vs.* 39%), que incluyen menores de 18 años en un mayor número de ensayos (21% *vs.* 11%), y que los ensayos en enfermedades raras evalúan agentes terapéuticos con mayor frecuencia (91% *vs.* 79%)<sup>21</sup>. Es importante señalar que solo el 12% de los ensayos para enfermedades raras son multinacionales, cifra que se antoja baja para enfermedades de baja prevalencia, pero que traduce que un alto

porcentaje (73%) de ensayos son de fases 1 y/o 2 que requieren un número limitado de participantes y que, por lo visto, los promotores entienden que se pueden realizar en un solo país (62% en los EEUU)<sup>21</sup>.

La respuesta a la pregunta formulada al inicio de este epígrafe y que claramente se respondió con un 'no', podría ser matizada desde dos puntos de vista antagónicos. Por un lado, hay quienes tienen un criterio benevolente. Así, Putzeist y cols.<sup>19</sup> —entre los que hay miembros de la EMA y de la agencia de regulación holandesa— entienden que aunque los MH aprobados en la UE presentan un desarrollo clínico menos robusto —por ejemplo, realizaron más ensayos clínicos no controlados, y presentaron un perfil de seguridad menos favorable— que los medicamentos para las enfermedades comunes, estas diferencias no afectaron a la relación beneficio/riesgo; concluyen, por tanto, que las exigencias regulatorias son igualmente altas para los MH y los de enfermedades comunes. Por el contrario, autores independientes de las agencias entienden que son preocupantes los ensayos confirmatorios de eficacia entregados a la EMA, pues muchos presentan sesgos metodológicos (*v.g.*, ausencia de variables de calidad de vida), ausencia de enmascaramiento en el diseño y el uso de variables subrogadas (*v.g.*, biomarcadores)<sup>20</sup>. Esta última deficiencia podría subsanarse exigiendo la realización de ensayos de fase 4 en donde se evaluaran variables duras como la supervivencia<sup>20</sup>. En los EEUU, la evaluación realizada por Sasinowski y cols.<sup>22</sup> demostró que para el 70% de MH no oncológicos autorizados entre 2010 y 2014 por la FDA, esta se mostró flexible y no requirió el mismo nivel de exigencia de demostración de eficacia que

para medicamentos indicados para enfermedades comunes.

### 3. QUÉ FACTORES DETERMINAN LA AUTORIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO HUÉRFANO POR LAS AGENCIAS DE REGULACIÓN

Hay varios factores que se han descrito como predictores de éxito en la aprobación de los MH por las agencias de regulación. El factor más determinante señalado en un análisis de las autorizaciones de la UE entre 2000 y 2009, es que el medicamento trate o no una necesidad no cubierta: así, hay una clara asociación entre la ausencia de alternativas terapéuticas y la autorización de comercialización<sup>23</sup>. Además, los factores que más influyen en la autorización son la demostración de eficacia en la variable principal y que esta sea clínicamente relevante según el criterio de la EMA<sup>23</sup>. Un solo ensayo clínico es suficiente para obtener la aprobación si el estudio está bien diseñado, el resultado es positivo y si los datos de eficacia y seguridad son robustos.

Algunos estudios<sup>24,25</sup>, pero no todos<sup>23</sup>, señalan que la experiencia del promotor en el desarrollo de MH con anterioridad es un predictor de la aprobación de MH. Lo mismo ha ocurrido con otro factor, el cumplimiento con las recomendaciones de la asesoría científica, que se ha observado en algunos estudios<sup>25,26</sup>, pero no en todos<sup>23</sup>, que predice el éxito en la evaluación final por parte de la agencia de regulación.

Se ha observado que el tamaño de la empresa promotora —las grandes empresas farmacéuticas tienen tasas de éxito muy superiores a las de las compañías pequeñas—, que pudiera traducir mayor experiencia regulatoria y mayores recursos para el desarrollo

clínico, es un factor que facilita la autorización de nuevos MH<sup>26,27</sup>. En los EEUU, los MH que fueron clasificados por la FDA como ‘de revisión prioritaria’ tuvieron una significativamente más alta probabilidad de obtener la autorización (87% *vs.* 65)<sup>27</sup>.

Por último, hay que mencionar que la EMA ha abierto recientemente una nueva puerta a un más rápido acceso a ciertos medicamentos: ha iniciado un programa piloto de la denominada ‘autorización progresiva’ (véase capítulo 6). En pocas palabras, la autorización progresiva –o autorización adaptativa– pretende poner a disposición de los médicos y pacientes los nuevos medicamentos en una fase más temprana de desarrollo clínico que en la actualidad, de modo que con su uso en clínica y la sucesiva adquisición de más datos de eficacia y seguridad –precedente de ensayos clínicos, pero sobre todo de estudios observacionales–, se vaya refinando la indicación inicialmente autorizada<sup>28</sup>. En el proceso, que plantea desafíos importantes a la sociedad en su conjunto desconocidos hasta la fecha, tendrán un claro protagonismo todos los agentes involucrados y muy especialmente las asociaciones de pacientes y las agencias de evaluación tecnológica<sup>28</sup>. El tiempo dirá qué tipo de nuevos medicamentos se incluyen en la autorización progresiva, pero parece obvio que esta debe estar abierta para la autorización de MH<sup>9,28</sup>.

#### **4. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Se estima que el 50% de las enfermedades raras debutan en el nacimiento o en la infancia<sup>7</sup>. El desarrollo de nuevos medicamentos para la población pediátrica ha planteado

mayores dificultades que para patologías de adultos y, de hecho, la reducida inversión de las compañías farmacéuticas en el desarrollo de nuevos fármacos para esta población condujo a las autoridades americanas y europeas a implantar unos programas de estímulo específicos. En 2007 entró en vigor en la UE una regulación cuyo objetivo era estimular el desarrollo de medicamentos para personas menores de 18 años, que exigía el acuerdo de un plan de investigación entre la EMA y la compañía promotora. Hasta 2014, de los 1.406 medicamentos designados como MH por la EMA, el 14% eran para enfermedades de inicio exclusivamente en edad pediátrica y el 49% para patologías que se diagnosticaban a niños y adultos<sup>13</sup>.

Hasta el año 2000, la UE solo había autorizado 8 MH para la población pediátrica; entre 2000 y noviembre de 2013, la UE ha autorizado 40 MH para la infancia, el mejor exponente del éxito de la regulación europea sobre MH<sup>7</sup>. Por el contrario, un pormenorizado análisis demostró que la regulación europea específica sobre investigación de nuevos medicamentos en pediatría implantada en 2007 no ha estimulado el desarrollo de MH como se pretendía; de hecho, aquélla ha provocado que se tarde más en obtener la autorización del MH<sup>7</sup>.

En los EEUU, un estudio de las indicaciones de MH autorizadas por la FDA en la década 2000-2009 mostró que el 26% (38 de 148) y el 55% (82 de 148) de ellas lo fueron para enfermedades de inicio en menores de 17 años y que debutan tanto en niños como en adultos, respectivamente<sup>29</sup>. Es de destacar que la mayoría (58%) de las autorizaciones para patologías de inicio en Pediatría lo fueron para las enfermedades

**TABLA 2. Alternativas al ensayo clínico controlado de grupos paralelos en el desarrollo clínico de medicamentos huérfanos (Modificado de Gagne et al<sup>4</sup>).**

Objetivo	Alternativa
<i>Minimizar el número de participantes en el ensayo: pero obtener suficiente número de datos</i>	Realizar ajustes en el diseño tradicional (v.g., uso del diseño factorial)
	Uso de variables: <ul style="list-style-type: none"> <li>- continuas</li> <li>- subrogadas</li> <li>- compuestas</li> </ul>
	Utilizar diseños adaptativos
	Emplear aproximaciones bayesianas
<i>Maximizar el número de casos tratados: asegurar que todos los participantes reciban el medicamento huérfano experimental</i>	Utilizar el ensayo cruzado El 'N de 1', ensayo cruzado que puede ser útil para ciertas enfermedades con prevalencias ultra-bajas

de menor prevalencia (< 20.000 casos en los EEUU), con una prevalencia media de 8.972 casos; de hecho, el mayor número de indicaciones de MH aprobadas, 13, lo fueron para enfermedades con prevalencias de < 2.000 pacientes en los EEUU<sup>29</sup>. Las 38 indicaciones autorizadas correspondieron a 32 MH, 11 de los cuales dirigidos a enfermedades endocrinas y metabólicas.

En todo caso, hay que señalar que, en la actualidad, se estima que el 68% de los ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades raras son para aquellas de inicio pediátrico<sup>21</sup>.

## 5. QUÉ TIPO DE ESTUDIOS CLÍNICOS SON ADECUADOS PARA OBTENER LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Cuando la enfermedad rara presenta una prevalencia suficiente como para poder realizar un ensayo clínico controlado de gru-

pos paralelos —el diseño más utilizado en la investigación clínica—, será probablemente el que las agencias de regulación requerirán para la autorización del MH. Sin embargo, no siempre es factible realizar un ensayo con este diseño en enfermedades raras de baja prevalencia. Desde hace años se han propuesto diversas alternativas de diseños de estudios para patologías con prevalencias bajas<sup>4,30</sup>. Los requerimientos para los ensayos clínicos de muestra reducida deben ser los mismos que para el resto de ensayos, a saber, el diseño y análisis deben permitir una medida razonable del efecto del tratamiento.

Las alternativas al ensayo clínico controlado aleatorizado se pueden clasificar en<sup>4</sup> a) diseños que pretenden minimizar el tamaño de la muestra a reclutar, y b) diseños que tratan de maximizar el número de casos tratados (Tabla 2).

Para minimizar el número de participantes en el ensayo y poder obtener suficiente número de datos, se puede<sup>4</sup>:

- 1) Realizar ajustes al ensayo controlado tradicional mediante la prolongación del período de tratamiento y así registrar un mayor número de eventos, o focalizar el reclutamiento en los casos más graves que podrá también reducir el tiempo de evaluación, o bien utilizar un cribado genético que permita reducir la variabilidad e incluir a casos antes de experimentar síntomas o, en fin, utilizar un diseño factorial, que permite contestar varias preguntas con un mismo número de participantes requeridos para contestar cada cuestión en particular.
- 2) Utilizar variables continuas, que pueden mejorar la eficiencia estadística; o variables subrogadas, como los biomarcadores, que predicen resultados clínicos siempre que estén bien validados, y que serán medibles en la mayoría o en todos los participantes; o variables compuestas que permitirán aumentar el número de eventos registrados; o mediciones repetidas de la variable de interés, que permite aumentar el poder del estudio<sup>30</sup>.
- 3) Utilizar diseños adaptativos, de forma que el ensayo se modifique de inicio o a lo largo de su desarrollo, según los resultados obtenidos en los análisis intermedios que se hayan planificado. Los dos diseños más populares son la aleatorización adaptativa y los ensayos secuenciales, pero hay muchos otros<sup>31</sup>.
- 4) Utilizar aproximaciones bayesianas que utilizan todo los datos disponibles –del ensayo y otras fuentes– para calcular la eficacia probable del medicamento<sup>30,31</sup>.

Para maximizar el número de casos tratados la mejor opción es asegurar que todos los participantes recibirán el tratamiento expe-

rimental. Algunos diseños permiten reducir el número de participantes con respecto al ensayo controlado de grupos paralelos. Así, en el ensayo cruzado el participante recibe –una o varias veces– la terapia experimental y la control (*v.g.*, placebo) o no tratamiento. En este tipo de ensayo hay que tener presentes los sesgos que se pueden producir por los cambios en la evolución natural de la enfermedad –que no se deben al tratamiento– y al efecto de arrastre (*carry-over*) inmediatamente después de cada periodo de tratamiento. Dentro del diseño cruzado, el ‘N de 1’ está adquiriendo una creciente popularidad en las enfermedades ultra-raras: es un ensayo que solo tiene un participante. Los resultados de varios ensayos ‘N de 1’ pueden dar lugar a una serie de casos e, incluso, se puede realizar un meta-análisis o un análisis bayesiano<sup>4,32</sup>.

Como en muchas enfermedades raras de origen genético la progresión de la enfermedad es muy heterogéneo, como lo es también la respuesta al tratamiento, suele haber poco consenso entre los investigadores y agencias reguladoras sobre qué variables se deben evaluar y cuánto debe ser el beneficio obtenido para ser considerado como clínicamente relevante. Pues bien, en estos casos, es aconsejable consultar a los pacientes y familiares que podrán informar de cuáles son las variables más importantes desde el punto de vista funcional y del bienestar del paciente<sup>32</sup>. De ahí el especial interés en registrar y analizar los resultados comunicados por el propio paciente: los pacientes desean disponer de tratamientos eficaces que además mejoren su calidad de vida relacionada con la salud, de especial interés en las enfermedades crónicas, como lo son la mayoría de las enfer-

medades raras<sup>33</sup>. En estas, es especialmente útil emplear la diferencia clínica percibida por el paciente como mínimamente importante como variable en la evaluación del tratamiento experimental<sup>32</sup>.

Por último, hay que resaltar que hay disponible un algoritmo de utilidad para elegir qué diseño de un ensayo de muestra reducida sería el adecuado, teniendo en cuenta si la variable es reversible, si la respuesta al tratamiento se obtiene con rapidez, si los investigadores requieren que la exposición a placebo sea minimizada, si se contempla la posibilidad de que todos los pacientes reciban el tratamiento experimental en algún momento del ensayo, y la posibilidad de realizar comparaciones entre participantes o del mismo paciente<sup>6</sup>.

Los estudios observacionales representan un papel importante para el conocimiento de la historia natural de la enfermedad –especialmente clave en el desarrollo de los MH dirigidos al tratamiento de enfermedades muy raras–, pero no así en la eventual autorización de un MH por las agencias de regulación. Su desarrollo conceptual y su utilización práctica son mucho menores a los estudios experimentales (ensayos clínicos) a los que se ha hecho referencia anteriormente, y presentan dificultades inherentes al diseño (*v.g.*, el control adecuado de los factores de confusión) de difícil solución<sup>4</sup>.

## 6. ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

En ocasiones, las agencias de regulación solicitan a la compañía que comercializa un nuevo medicamento para una enfermedad común la realización de estudios post-autorización tales como análisis de los infor-

mes espontáneos de reacciones adversas o estudios específicos de fármaco-epidemiología. Estos estudios, sin embargo, no son adecuados para muchas enfermedades raras. Kesselheim y Gagne<sup>10</sup> han propuesto los siguientes tipos de estudios post-autorización para MH:

- a) Estudios enfocados al conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Ya sean estudios de cohorte, serie de casos o casos aislados, con la finalidad de recabar información que permita definir mejor la enfermedad, mejorar el diagnóstico, identificar biomarcadores y desarrollar variables de evaluación.
- b) Realizar ensayos con diseños adaptativos, ensayos cruzados y ‘N de 1’. Sin embargo, hay que tener presente que en muchas enfermedades raras no habrá más que un MH autorizado y que el placebo (o no tratamiento) no deberá usarse por no ser éticamente adecuado o deberá utilizarse bajo estrictas medidas que limitarán mucho su uso (*v.g.*, a períodos cortos).
- c) Estudios observacionales mediante el uso de varias bases de datos de historias clínicas electrónicas que permitan el acceso a datos de un mayor número de pacientes.
- d) Registros (véase capítulo 2): son un marco adecuado para la recogida de datos a largo plazo de una enfermedad o trastorno. Pueden ser de gran utilidad siempre y cuando se preste atención a los métodos de investigación epidemiológica que los registros requieren para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos, y se tenga en cuenta la complejidad que supone utilizar muchos datos de pacientes registrados en registros diferentes.

## 7. LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES Y EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

No es de extrañar que, por un lado, los pacientes de enfermedades raras de las que no se conoce adecuadamente su evolución y de las que hay pocos o ningún tratamiento disponible, estén dispuestos a correr ciertos riesgos con la esperanza de encontrar algún beneficio terapéutico, y que, por otro, soliciten el desarrollo de medicamentos que mejoren su calidad de vida<sup>34</sup>. Una cosa –asumir riesgos– no excluye la otra –tener la calidad de vida como un objetivo primordial–. En todo caso, los pacientes aprecian el rigor con el que se ensayan las nuevas terapias y apoyan el papel de las agencias que evalúan los nuevos MH<sup>34</sup>.

Ya se ha mencionado que los pacientes (y familiares) deben participar en la definición de variables de evaluación funcionales y de calidad de vida relacionada con la salud, de especial interés –pero no solo– en las enfermedades en las que no hay consenso clínico sobre cuáles son las variables de eficacia más adecuadas para la evaluación de los MH en desarrollo. Sin embargo, la labor de las asociaciones de pacientes trasciende lo comentado hasta aquí, y en países como los EEUU han representado un papel primordial en impulsar y promover estudios que ayuden a conocer la epidemiología y la fisiopatología de ciertas enfermedades raras y su tratamiento<sup>32,35</sup>. Así ha ocurrido con enfermedades tales como la linfagioleiomiomatosis, la macroglubulinemia de Waldenström, la cistinosis y la distrofia muscular de Duchene, por nombrar algunas<sup>35</sup>. Por tanto, las asociaciones de pacientes están representando –y lo harán en la UE, por ejemplo,

con la autorización progresiva– un papel de enorme trascendencia en el desarrollo de nuevos MH.

## 8. CONCLUSIÓN

Las agencias de regulación –la EMA y la FDA– no solo tienen un mecanismo común para la solicitud de designación de MH a ambos lados del Atlántico y una muy alta coincidencia de las designaciones otorgadas por este procedimiento, sino que tienen una actitud similar, bastante flexible, en cuanto a los requerimientos de datos clínicos que exigen para la autorización de nuevos MH. Esta es una aproximación pragmática que trata de equilibrar el deseo de los pacientes de enfermedades raras de disponer de terapias comercializadas y la necesidad de que los MH que se autorizan realmente otorguen un beneficio terapéutico con un perfil de seguridad mínimamente aceptable. Esta manera de actuar ha conducido a varios investigadores a criticar algunas autorizaciones de MH que se lograron, según su criterio, con unos datos clínicos insuficientes. La EMA ha iniciado en 2015 una nueva vía de autorización de nuevos medicamentos, la autorización progresiva, que muy probablemente permitirá a los enfermos de enfermedades raras disponer de nuevos MH de forma más temprana y que otorgará a las asociaciones de pacientes un protagonismo desconocido hasta la fecha. Es de esperar que, en los próximos años, tanto la comunidad científica como las agencias de regulación vayan aceptando con creciente frecuencia el empleo de diseños de ensayos diferentes al tradicional ensayo clínico controlado de grupos paralelos, sobre todo en el desarrollo de MH en enfermedades raras de muy baja prevalencia.

## REFERENCIAS

1. Dal-Ré, R, Avendaño A. La Unión Europea inicia su camino hacia las enfermedades raras (editorial). *Med Clín (Barc)*. 1998; 110: 576-8.
2. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013; 18: 163-72.
3. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
4. Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 2014; 349: g6802.
5. Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10: 341-9.
6. Cornu C, Kassai B, Fisch R, Chiron C, Alberti C, Guerrini R, et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 48.
7. Kreeftmeijer-Vegter AR, de Boer A, van der Vlugt-Meijer RH, de Vries PJ. The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 120.
8. Cruz J. El paciente y los ensayos clínicos En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 127-38. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
9. Uguen D, Lönngrén T, Le Cam Y, Garner S, Voisin E, Incerti C et al. Accelerating development, registration and access to medicines for rare diseases in the European Union through adaptive approaches: features and perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 20.
10. Kesselheim AS, Gagne JJ. Introduction to a supplement on innovative approaches to studying health outcomes in rare diseases. *J Gen Intern Med*. 2014; 29 (Suppl 3): S709-11.
11. Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2015, 14: 77-81.
12. Mullard A. EMA recommended approval for 40 new drugs in 2014. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14: 82.
13. European Medicines Agency. Orphan medicine figures 2000-2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf) [Consultado el 10 de octubre de 2015].
14. Joppi R, Bertelé V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1009-24.
15. 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: 368-77.
16. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 2008; 371: 2051-5.
17. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011; 305: 2320-6.
18. Orfali M, Feldman L, Bhattacharjee V, Harkins P, Kadam S, Lo C, et al. Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 262-4.
19. Putzeist M, Mantel-Teeuwisse AK, Llinares J, Gispén-De Wied CC, Hoes AW, Leufkens HG. EU marketing authorization review of orphan and non-orphan drugs does not differ. *Drug Discov Today*. 2013; 18: 1001-6.
20. Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products—a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 164.
21. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus

- non-rare diseases: an analysis of Clinical-Trials.gov. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 170.
22. Sasinowski FJ, Panico EB, Valentine JE. Quantum of Effectiveness Evidence in FDA's Approval of Orphan Drugs. Update, July 2010 to June 2014. *Ther Innov Regul Sci.* 2015; 49: 680-97.
  23. Putzeist M, Heemstra HE, Garcia JL, Mantel-Teeuwisse AK, Gispén-De Wied CC, Hoes AW, et al. Determinants for successful marketing authorisation of orphan medicinal products in the EU. *Drug Discov Today.* 2012; 17: 352-8.
  24. Heemstra HE, de Vruh RL, van Weely S, Büller HA, Leufkens HG. Predictors of orphan drug approval in the European Union. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 545-52.
  25. Heemstra HE, Leufkens HG, Rodgers RP, Xu K, Voordouw BC, Braun MM. Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. *Drug Discov Today.* 2011; 16: 73-80.
  26. Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, Reimer T, Svendsen K, Tsigkos S, et al. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 39-48.
  27. Pariser AR, Slack DJ, Bauer LJ, Warner CA, Tracy LA. Characteristics of rare disease marketing applications associated with FDA product approvals 2006-2010. *Drug Discov Today.* 2012; 17: 898-904.
  28. Dal-Ré R, Carné X. Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clín (Barc).* 2015; 144: 275-8.
  29. Thorat C, Xu K, Freeman SN, Bonnel RA, Joseph F, Phillips MI, et al. What the Orphan Drug Act has done lately for children with rare diseases: a 10-year analysis. *Pediatrics.* 2012; 129: 516-21.
  30. van der Lee JH, Wesseling J, Tanck MW, Offringa M. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61: 324-30.
  31. Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica.* Triacastela. Madrid, 2013. p: 241-68. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
  32. Facey K, Granados A, Guyatt G, Kent A, Shah N, van der Wilt GJ, et al. Generating health technology assessment evidence for rare diseases. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014; 30: 416-22.
  33. Herdman M, Fernández N. Los resultados comunicados por los pacientes en investigación clínica. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica.* Madrid: Triacastela; 2013. p. 325-46. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
  34. Kesselheim AS, McGraw S, Thompson L, O'Keefe K, Gagne JJ. Development and use of new therapeutics for rare diseases: views from patients, caregivers, and advocates. *Patient.* 2015; 8: 75-84.
  35. Ingelfinger JR, Drazen JM. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1670-1.

