



18

RESULTADOS EN SALUD A EVALUAR EN ENFERMEDADES RARAS

MARÍA TERESA CABALLERO MOLINA, MARÍA PILAR AIBAR ABAD,
MARÍA REYES ABAD SAZATORNIL

■ 18.1. CONCEPTO DE ENFERMEDAD RARA Y MEDICAMENTO HUÉRFANO

■ 18.1.1. Enfermedad rara

El concepto de enfermedad rara (ER) está basado en criterios de prevalencia y gravedad. Las enfermedades raras (EE. RR.) o poco frecuentes son enfermedades de carácter crónico y discapacitante, que presentan una prevalencia tan baja que requieren esfuerzos especiales dirigidos a prevenir la morbilidad, la mortalidad temprana o la reducción de la calidad de vida de las personas que las padecen y sus familias (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013). En la Unión Europea (UE) se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a menos de una persona de cada 2.000 habitantes (Parlamento Europeo, 2000).

Las EE. RR. presentan una amplia variedad de trastornos, signos y síntomas clínicos y producen un gran impacto sanitario. Se estima que un 80 % de las EE. RR. tienen una etiología genética y la mayoría son incurables. Aproximadamente el 75 % afecta a los niños y de ellos el 30 % de los casos no viven a los 5 años. Se han identificado entre 5.000 y 8.000 EE. RR. y se estima que cada semana se describen cinco nuevas EE. RR. en la literatura médica. Aunque cada una de ellas afecta a pocos pacientes, entre el 6 % y el 8 % de la población mundial está afectado por una ER, lo que supone 30 millones en la UE y otros 30 millones de personas en Estados Unidos (EE. UU.) (Parlamento Europeo, 2000; Benjamin *et al.*, 2017).

■ 18.1.2. Medicamento huérfano

El Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 1999, define medicamento huérfano (MH) (Parlamento Europeo, 2000), como aquel que:

- se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil habitantes en la UE o,
- se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que, sin incen-

tivos, la comercialización de dicho medicamento en la UE no generaría suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria, y

- que no existe ningún método satisfactorio alternativo o, que de existir, el tratamiento propuesto aportaría un beneficio considerable.

En 1983 en EE. UU., y en 2000 en la UE se aprobaron sendas regulaciones que incluían una serie de incentivos regulatorios para potenciar el desarrollo de los medicamentos huérfanos (MM. HH.). Concretamente en Europa el Reglamento (CE) nº 141/2000 estableció que la designación de un medicamento como MH conlleva los siguientes incentivos:

- Asistencia de la European Medicine Agency (EMA) en la elaboración de protocolos de investigación.
- Procedimiento centralizado de autorización.
- Reducción de tasas para las solicitudes.
- Exclusividad en el mercado durante 10 años (en el caso de que el medicamento se comercialice). Solamente se aprobará otro MH similar para la misma indicación si el titular de la autorización de comercialización del MH inicial ha dado su consentimiento al segundo solicitante o no puede suministrar suficiente cantidad del medicamento o bien si el segundo solicitante puede demostrar, que su medicamento, aunque similar al MH ya autorizado, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos. Este periodo de exclusividad se alarga dos años más si con el medicamento se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA, independientemente de que, al final, se obtenga o no la indicación en niños.
- Facilidad para acceder a financiación pública para la investigación.
- Proporciona además incentivos adicionales para pequeñas y medianas empresas.

Estos incentivos han resultado positivos puesto que han favorecido la autorización de MM. HH. en la UE, pasando de 3 en 2001 a 28 en 2018.

Los pacientes con EE. RR. presentan una serie de necesidades clínicas no resueltas relacionadas con el acceso al cuidado clínico y a la información (Benjamin *et al.*, 2017; EURORDIS, 2009). Frecuentemente se producen retrasos o errores en el diagnóstico por falta de acceso a especialistas con conocimiento de la enfermedad. Incluso una vez diagnosticados correctamente se producen dificultades en el acceso a fármacos específicos y a otras intervenciones terapéuticas, bien por la inexistencia de fármacos o por su acceso restringido debido, entre otras causas, a su elevado coste. Los pacientes y sus familias también se quejan del desconocimiento de su enfermedad y de la limitación que ello supone para su acceso a las opciones de cuidado sanitario o al cuidado informado. Algunas de estas enfermedades incapacitan al paciente para realizar las actividades de la vida diaria, con la con-

siguiente dependencia de la familia o los cuidadores y la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Todo esto tiene un efecto importante sobre la familia y los cuidadores. Así, las familias indican preocupaciones psicosociales, sentimientos de aislamiento y depresión.

■ 18.2. DIFICULTADES ASOCIADAS A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES RARAS

Generalmente, el desarrollo de un medicamento es un proceso largo, complejo, arriesgado y costoso. En el caso de los MM. HH., las dificultades inherentes al desarrollo de fármacos se ven incrementadas por el escaso conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la falta de modelos preclínicos específicos, el infradiagnóstico, el reducido número de expertos clínicos y la dificultad de realizar ensayos clínicos por el reducido tamaño muestral o la falta de variables clínicas validadas, lo que eleva tanto la inversión necesaria para desarrollar un nuevo tratamiento como la incertidumbre asociada a su eficacia. Además, las empresas deberán recuperar la inversión realizada en I+D+i con ventas a un número muy reducido de pacientes antes de que expire la correspondiente patente.

En relación a los ensayos de fármacos para EE. RR. el problema más obvio es el reclutamiento de pacientes, adecuados y en número suficiente, por lo que a menudo se requiere colaboración multicéntrica y multinacional (Sun, Zheng y Simeonov, 2017; Logviss, Krievins y Purvina, 2018). La aprobación de un fármaco, generalmente se basa en un ensayo en fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado, considerado con frecuencia el estándar de referencia, sin embargo puede ser particularmente difícil utilizar este tipo de ensayos en MM. HH. Así un estudio puso de manifiesto que los ensayos en fase III fueron la base para la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en el 45 % de los MM. HH. frente al 73 % de los no huérfanos, en indicaciones oncológicas (Richey *et al.*, 2009).

Un estudio reciente analizó los ensayos clínicos de MM. HH. realizados en Letonia, registrados en la base de datos EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu) en el periodo 2004-2016 y los comparó con los ensayos para medicamentos no huérfanos. En el mismo, se puso de manifiesto que los ensayos clínicos de medicamentos para EE. RR. tienen menos probabilidades de ser ensayos controlados aleatorizados (62,7 % vs. 83,3 %; $p = 0,008$), en relación con el enmascaramiento, tenían menos probabilidades de ser doble ciego (45,1 % vs. 63,7 %; $p = 0,035$), también utilizaron un comparador activo con menos frecuencia (36,4 % vs. 58,8 %) e incluyeron menos participantes (media 18,3 % vs. 40,2 % sujetos) (Logviss, Krievins y Purvina, 2018).

Algunos autores revisaron la evidencia de los 64 MM. HH. autorizados por la EMA en 2012 para 78 indicaciones en EE. RR. mediante el análisis de los 117 estudios principales de dichos fármacos. De estos estudios, menos del 20 % inclu-

ieron variables robustas, sólo el 64,8 % fueron aleatorizados y el 68,5 % presentó un brazo control. La mitad fueron ciegos e incluyeron estudios de búsqueda de dosis de manera previa al ensayo pivotal (55 %), una minoría (26,9 %) incluyeron variables de calidad de vida. El tamaño muestral fue insuficiente en más del 50 % de los estudios analizados. La mayoría de los MM. HH. aprobados por la EMA demostraron una calidad de la evidencia moderada e incluso algunos habían recibido la aprobación de comercialización en base sólo a un ensayo en fase II no controlado, un estudio retrospectivo o la revisión de literatura. La duración de los ensayos de MM. HH. fue a menudo demasiado corta en relación con la historia natural de la enfermedad (Picavet *et al.*, 2013).

En un análisis de los MM. HH. comercializados en España en el periodo 2010-2015 (Núñez *et al.*, 2017) se observó que en el 49,9 % de los ensayos clínicos el comparador era placebo, mientras que el 27 % no disponían de comparador activo. El tamaño muestral más frecuente fue de 50 a 249 pacientes (41,6 %), siendo el tamaño muestral medio de 260 pacientes. El 12,5 % de los ensayos tuvieron menos de 50 pacientes.

Preocupa de manera importante que la muestra objeto de estudio no refleje adecuadamente la población a la cual va dirigido el fármaco, seleccionando los casos con síntomas atípicos (menos graves) y excluyendo mujeres, niños o pacientes más graves lo que puede originar sesgo en la interpretación de los resultados.

Por estas razones los datos clínicos aportados por las compañías farmacéuticas en la solicitud de aprobación de los MM. HH. pueden ser menos robustos que en el caso de medicamentos para enfermedades comunes, lo que conduce a la autorización condicional y bajo circunstancias excepcionales. La aprobación es condicional cuando los datos no están todavía completos y la compañía está obligada a la realización de estudios adicionales. Esta autorización se debe renovar cada año hasta que se hayan completado los estudios y, entonces pasaría a tener una autorización normal. Este tipo de autorización únicamente se concede para necesidades médicas no cubiertas con el objetivo de proporcionar un acceso temprano al medicamento. La aprobación bajo circunstancias excepcionales se da cuando no es posible suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento para el que se solicita la autorización. Suele estar motivado por la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el limitado conocimiento científico en el área de que se trate o por consideraciones éticas involucradas en la recopilación de esos datos. La información se revisa anualmente para reevaluar el balance beneficio-riesgo (Hernández, 2016).

De los 110 MM. HH. que tenían autorizada su comercialización en la Unión Europea en febrero de 2019, 13 presentan una aprobación condicional (11,8 %) y 14 (12,7 %) bajo circunstancias excepcionales. Este tipo de autorizaciones se han convertido en una herramienta relevante para acelerar el acceso a la "innovación terapéutica" según la EMA.

■ 18.3. RESULTADOS A MEDIR EN ENFERMEDADES RARAS

■ 18.3.1. Biomarcadores

Los biomarcadores o marcadores biológicos son aquellas sustancias que permiten medir de forma fiable un estado de salud o una enfermedad (se pueden usar para detectar una enfermedad, un cambio fisiológico, una respuesta al tratamiento o un trastorno psíquico).

Son una herramienta emergente en el desarrollo clínico de los fármacos (Sun, Zheng y Simeonov, 2017), y se distinguen cuatro tipos: subrogado, farmacodinámico, predictivo y pronóstico.

Los objetivos principales del uso de biomarcadores son la mejora de los procesos de desarrollo de fármacos, dado que la finalidad de los ensayos clínicos es medir las respuestas de los pacientes a un tratamiento. Si no es posible medir la respuesta directamente, los biomarcadores pueden ser un método alternativo para medir un resultado y la personalización del tratamiento.

La investigación en el campo de los biomarcadores está contribuyendo a mejorar la predicción del riesgo de padecer una enfermedad, la evolución de una enfermedad una vez diagnosticada y la respuesta de una persona a un tratamiento farmacológico. Esto permitirá tomar decisiones más seguras y eficaces por lo que respecta al tratamiento.

La identificación de los biomarcadores adecuados puede mejorar el desarrollo de fármacos, reduciendo el tiempo y el tamaño muestral en los ensayos clínicos. Al usarse como variable de resultado subrogada los biomarcadores pueden utilizarse para predecir resultados en salud y ayudar en la toma de decisiones regulatorias.

En situaciones donde la determinación de variables clínicas no es posible, tales como enfermedades muy lentamente progresivas o con daño irreversible en el momento del inicio de los síntomas o en enfermedades con eventos muy poco frecuentes, los cambios en un biomarcador pueden ser una alternativa a una variable clínica.

Los biomarcadores son a menudo más baratos, más fáciles y más rápidos de medir y con frecuencia pueden ser sorprendentemente más aceptados por pacientes y médicos que los resultados clínicos. Los biomarcadores no miden directamente el beneficio clínico, pero pueden ser medidas analíticas, pruebas de imagen y resultados clínicos intermedios.

En enfermedades graves o que pongan en peligro la vida, la aprobación acelerada o condicional de un medicamento puede basarse en un biomarcador con un menor grado de evidencia siempre que los reguladores consideren que predice

de manera razonable el beneficio de los pacientes, lo que puede conducir a que el medicamento esté disponible antes de que se complete el estudio pivotal que incluya una variable clínica.

Pero se ha de tener cuidado en situaciones donde la fisiopatología de la enfermedad, el mecanismo de acción de la intervención o las vías que involucran el biomarcador no están completamente dilucidadas, pues su uso puede llevar a conclusiones falsas.

Un cambio de un biomarcador en el contexto de una enfermedad compleja no se traduce necesariamente en beneficio clínico (Cox, 2018). Cuando un biomarcador está en la vía causal de la enfermedad y se valida para un contexto de uso en una enfermedad, sus cambios posteriores se pueden utilizar para predecir el beneficio clínico después del tratamiento pero nosi no lo está.

Un biomarcador podrá ser utilizado cuando:

- Exista una clara comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y el biomarcador esté involucrado en al menos una de las principales vías fisiopatológicas.
- Exista certeza en el mecanismo de acción de la terapia sobre la enfermedad y de que el biomarcador refleje este mecanismo.
- El biomarcador sea sensible y específico a los cambios en las condiciones del paciente.
- La medición del biomarcador tenga una metodología validada.
- Existan estudios preclínicos o modelos in vitro que hayan establecido la relación entre el comportamiento del biomarcador y la respuesta a la dosis.
- El biomarcador tenga un valor predictivo en otra enfermedad similar.

■ 18.3.2. Resultados clínicos centrados en el paciente con enfermedades raras

Las terapias para EE. RR. deben desarrollarse para tratar pacientes, y no solo su enfermedad, y por lo tanto, la capacidad de conseguir resultados que reflejen los beneficios reales desde la perspectiva del paciente es muy importante.

La evaluación de resultados clínicos centrados en el paciente (equivalente a las siglas en inglés PCOM, *Patient-Centered Outcomes Measures*) permite traducir la atención o el beneficio del tratamiento observado en una medida "interpretable" del beneficio del paciente.

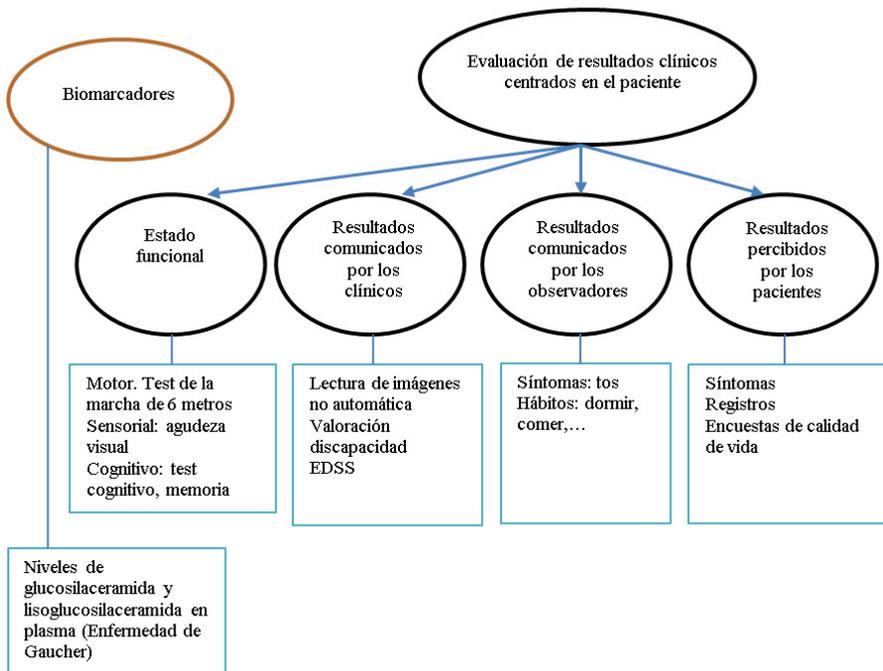
Existen diferentes formas de evaluación de los resultados clínicos:

- resultados percibidos por el paciente (en inglés PRO, *Patient Reported Outcomes*),
- resultados comunicados por el clínico (en inglés ClinRO, *Clinical Reported Outcomes*),
- resultados comunicados por el observador (en inglés ObsRO, *Observer Reported Outcomes*)
- resultados del estado funcional (en inglés PerfO, *Performance Outcomes*).

Todas las medidas de resultados clínicos centradas en los pacientes (MPCO) pueden ser utilizadas para evaluar el beneficio del tratamiento, que en definitiva hace referencia a cómo se siente el paciente, cuál es su estado funcional y su supervivencia. En la Figura 1 se describen ejemplos de los distintos tipos de evaluación de resultados clínicos.

Figura 1.

TIPOS DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS CON EJEMPLOS DE CADA UNO DE ELLOS



El Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC) que es una iniciativa creada en 2011 por la Comisión Europea y el Instituto Nacional de Salud de EE. UU. para fomentar la investigación colaborativa y la inversión en campo de las EE. RR., creó un grupo de trabajo en junio de 2015 con la finalidad de profundizar en las medidas de resultado centradas en el paciente con EE. RR. (Morel y Cano, 2017), que puso de manifiesto la necesidad de evaluar los resultados que reflejan los beneficios reales en el paciente y que para avanzar, tanto en investigación como en práctica clínica es necesaria la colaboración de todas las partes interesadas, poniendo en el Centro a la comunidad de pacientes con EE. RR..

■ **18.3.2.1. Dificultades para la selección de medidas de evaluación de resultados centrados en el paciente en enfermedades raras. Estrategias para minimizarlas**

Para desarrollar medidas de evaluación de resultados centrados en el paciente en los ensayos clínicos son necesarias tres fases: comprender la enfermedad, conceptualizar el beneficio del tratamiento y seleccionar y desarrollar instrumentos para medir el resultado.

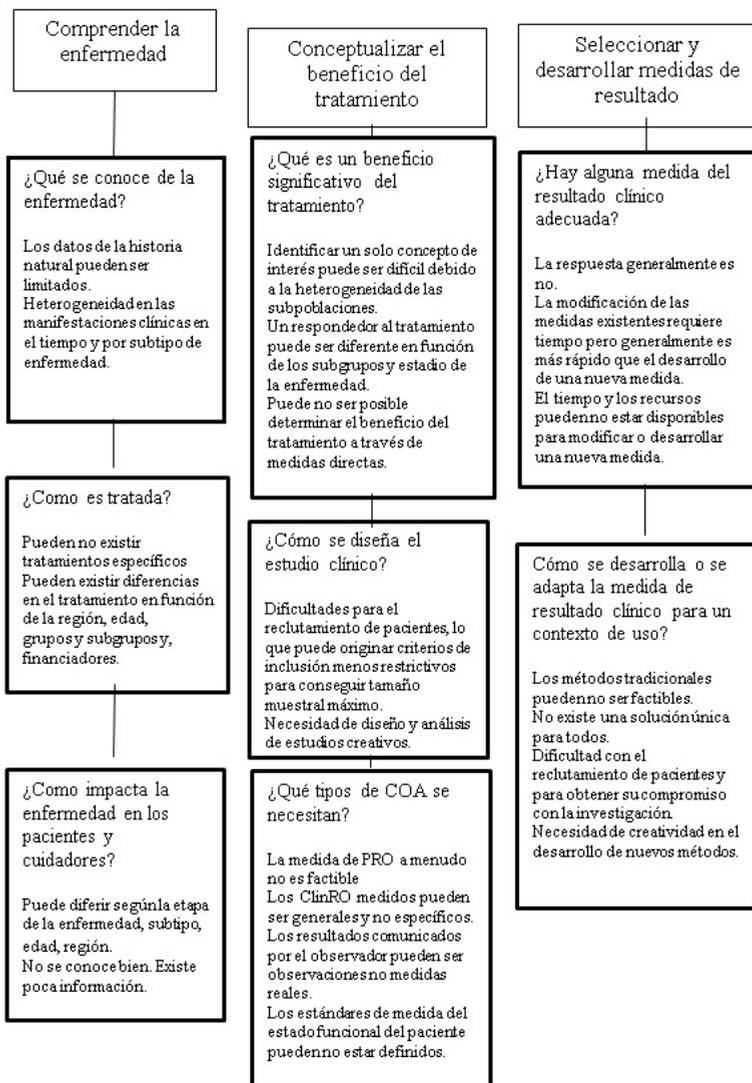
Estas fases presentan características diferenciales en las EE. RR. que se ponen de manifiesto en la Tabla 1.

Algunas de las sugerencias planteadas para salvar las dificultades que existen para evaluar los resultados en EE. RR. son:

- Usar todas las fuentes de datos disponibles, incluidas las de uso no tradicional.
- Tener presente la edad y el estado cognitivo para seleccionar la variable de resultado más adecuada.
- Recopilar la información desde el primer síntoma hasta el diagnóstico para comprender la evolución de la enfermedad.
- Entrevistar a un grupo de pacientes y cuidadores representativos de diferentes edades y etapas de la enfermedad, fenotipos y subgrupos demográficos para comprender las diferencias en la experiencia de la enfermedad, la importancia e impacto de los síntomas y las percepciones de la sociedad.
- Trabajar junto con las asociaciones de pacientes de enfermedades raras para obtener información, diseñar estudios, reclutar pacientes, etcétera.
- Ante la diversidad en la presentación de la enfermedad y en la experiencia de los pacientes se recomienda centrarse en los síntomas más comunes y más importantes para los pacientes, y comprender las consecuencias del retraso diagnóstico en los resultados.

Figura 2.

DIFICULTADES Y CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES, EN LAS 3 FASES DEL PROCESO PARA SELECCIONAR MEDIDAS DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS CENTRADOS EN EL PACIENTE EN EE. RR.



- Para minimizar las barreras para obtener las aportaciones de los pacientes y de sus cuidadores se aconseja, además de contactar con las asociaciones de pacientes, considerar las redes sociales e Internet para la recopilación

de datos e identificar centros de excelencia o redes de atención clínica que pueden tener un amplio alcance geográfico.

- Ante la ausencia de una variable para medir el resultado clínico adecuada, es posible tratar de seleccionar una nueva variable de resultado pero dadas las dificultades para dicha selección y para el desarrollo de la evidencia que la debe soportar, la adaptación de una ya conocida es una buena opción. Se puede adoptar la misma medida de resultados de una enfermedad similar usando métodos cualitativos y cuantitativos cuando sea posible. También puede usarse un instrumento de evaluación próximo al concepto de interés que pueda desagregarse para incluir sólo las subescalas o ítems más próximos a dicho concepto de interés o bien un instrumento de evaluación de resultados clínicos genérico que si bien puede ser menos sensible a un cambio puede proporcionar una "evaluación estándar" y datos comparativos que pueden ser considerados por los reguladores
- Para solventar las dificultades asociadas para captar pacientes para los estudios, estos pueden realizarse usando también cuidadores, clínicos, incluso otros miembros de la familia o maestros, cualquiera que tenga un conocimiento profundo del paciente.
- El desarrollo de un fármaco centrado en el paciente asegura que se tengan presente la perspectiva del paciente y del cuidador en el diseño de los estudios y en las variables de medida.

■ 18.3.2.2. Resultados percibidos por los pacientes

Para monitorizar cambios en la historia natural y la progresión de una ER, así como la respuesta a intervenciones o tratamientos, son importantes los resultados percibidos por los pacientes (RPP), equivalente español de "*PRO: patient reported outcomes*", en las que los pacientes evalúan directamente sus síntomas, estado de salud o calidad de vida sin la interpretación de un médico (Benjamin *et al.*, 2017; U.S. Food and Drug Administration, 2019). Se describen en detalle en el capítulo 1.

Estas evaluaciones subjetivas se realizan sobre cualquier aspecto del estado de salud, incluyendo signos y síntomas, capacidad funcional física, estado psicológico, capacidad funcional social, bienestar general, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), percepciones del tratamiento, satisfacción del paciente (con el tratamiento, con la atención recibida, con la comunicación profesional), utilidades, adherencia al tratamiento, etc. (Rothman *et al.*, 2007). La percepción del paciente sobre la experiencia de la enfermedad puede variar en relación con estándares internos, valores intrínsecos y expectativas (Rothman *et al.*, 2007). Para recoger las percepciones de los pacientes se han desarrollado medidas o instrumentos de resultados percibidos por los pacientes (MR. PP.) (en inglés, *Patient Reported Outcome Measures: PROMs*) que recogen los puntos de vista del paciente sobre su estado

de salud y facilitan la comprensión del impacto de la enfermedad y su tratamiento en la CVRS y los síntomas. Diferentes entidades han desarrollado guías con estándares para el desarrollo, evaluación, implementación y análisis de la MR. PP. Entre ellas se encuentran las agencias reguladoras como la FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2019), organizaciones que publican estándares como CONSORT (Calvert *et al.*, 2018), asociaciones profesionales como la International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) (Brundage *et al.*, 2013) y la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Benajmin *et al.*, 2017).

El impacto de las EE. RR. es muy diverso e incluye pérdida de función física, alteración cognitiva, alteración de la habilidad de comunicación, así como problemas emocionales y aislamiento social (Slade *et al.*, 2018), lo que produce una alteración en las interacciones sociales, el trabajo y la educación y además altera la calidad de vida de los pacientes y los familiares (Johansen *et al.*, 2013).

Con las EE. RR. nos encontramos con la dificultad que entraña diseñar un MR. PP. específico para cada una de ellas y validar los cuestionarios genéricos ya existentes para cada enfermedad para su uso en ensayos clínicos, lo que se traduce en escasez de MR. PP. validadas (Slade *et al.*, 2018). La opinión de los pacientes en el desarrollo de las MR. PP., incluyendo la investigación cualitativa, es esencial para asegurar que medidas de resultado que importan a las personas con EE. RR. sean recogidas de forma apropiada. Dado el gran número de EE. RR., el pequeño número de pacientes que tienen cada enfermedad y el coste del desarrollo de los instrumentos, se necesitan soluciones creativas y pragmáticas para el desarrollo y uso de las MR. PP. (Slade *et al.*, 2018).

Dentro de los RPP, la medición de la calidad de vida respecto a la salud (CVRS) se considera una de las medidas fundamentales, ya que permite una valoración subjetiva acerca de la repercusión de la patología y su tratamiento en la vida diaria. Es la variable de RPP que ha recibido mayor interés y atención a lo largo de las últimas décadas. No obstante, el espectacular desarrollo que ha experimentado su análisis e investigación no ha ido parejo a su implementación en la práctica diaria.

La CVRS es un término que ha ido evolucionando conceptualmente. Se puede definir como la percepción individual del impacto de una enfermedad, discapacidad o síntoma sobre los dominios somáticos, sociales, psicológicos y físicos del funcionamiento y del bienestar (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013). Es comúnmente aceptada la importancia de estudiar la CVRS para una valoración completa del estado de salud del paciente, de la carga general de la enfermedad y de la evaluación de la respuesta al tratamiento. Su medida puede ayudar en la identificación de problemas de salud (tanto físicos como mentales o sociales) no detectados en la evaluación clínica convencional (Caballero y Prior, 2017).

Para medir la CVRS se utilizan generalmente cuestionarios con varias dimensiones (física, social, emocional, cognitiva, laboral, síntomas, efectos secundarios, ...). Estos cuestionarios de CVRS se pueden clasificar en genéricos (SF-36, EQ-5D,

NHP) o específicos para una enfermedad determinada o síntoma (U.S. Food and Drug Administration, 2019). Los cuestionarios genéricos tienen la ventaja de permitir comparar con otras enfermedades, pero generalmente les falta sensibilidad para evaluar determinados aspectos de una enfermedad particular, por lo que generalmente se prefiere el uso de instrumentos específicos para este objetivo. Para medir la CVRS es aconsejable que los MR. PP. utilizados cumplan los criterios recomendados por los expertos, siendo viabilidad, fiabilidad, evidencias de validez y sensibilidad al cambio las más importantes (Reeve *et al.*, 2013).

Un estudio realizado en EE. UU. ha analizado la CVRS en una muestra amplia (n=1218) de pacientes con diferentes EE. RR., que se categorizaron según las definiciones de Orphanet (Bogart e Irvin, 2017). Para ello utilizaron PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*). Las puntuaciones medias de los 6 dominios del PROMIS de la muestra completa fueron más bajas que los datos normativos de la población Americana y de pacientes con enfermedades crónicas comunes y variaron mucho según la enfermedad. La pobre CVRS se podría atribuir a problemas en el acceso al diagnóstico, a la información médica, el tratamiento, el apoyo psicosocial, la superación del estigma y la incertidumbre. Concluyen que la identificación de maneras de mejorar la CVRS es crucial en el cuidado centrado en el paciente y debería tener una financiación prioritaria.

■ 18.3.2.3. Resultados comunicados por observadores de los pacientes

En las EE. RR. es frecuente que los pacientes no puedan responder a las preguntas de una MR. PP. porque sean demasiado jóvenes o por las alteraciones físicas y cognitivas asociadas a muchas de las enfermedades. Todo ello dificulta la recogida de datos sobre los resultados del tratamiento directamente de los pacientes. En el caso de que los pacientes puedan responder a las preguntas de una MR. PP., pero tengan alteraciones físicas que les dificulten rellenar las encuestas en papel, ordenador o teléfono automatizado, las respuestas a una MR. PP. pueden ser recogidas por un “entrevistador”. En los casos en que no puedan contestarlas es necesario recoger la información de forma indirecta de observadores (clínicos, padres, otras personas) que tengan un conocimiento directo del estado funcional, los síntomas, signos y comportamiento del paciente en relación con la enfermedad. Para ello se utilizan “observer reported outcomes: ObsROs” (Benjamin *et al.*, 2017; Basch y Bennett, 2014).

■ 18.3.2.4. Resultados comunicados por los clínicos

Los resultados comunicados por los clínicos (*Clinician reported outcomes: ClinRO*) no poseen una definición formal hasta la fecha, sin embargo, el grupo de trabajo de ISPOR en su informe sobre buenas prácticas de investigación en la eva-

luación de resultados clínicos (Powers *et al.*, 2017) los define como "evaluación determinada por observadores con capacitación y entrenamiento profesional relevante para la medición". Los observadores pueden ser profesionales sanitarios que hayan recibido entrenamiento especializado para evaluar el estado de salud de los pacientes, no siendo imprescindible que sean médicos.

Están descritos en detalle en el capítulo 1. Los ClinROs pueden estar influenciados por las valoraciones, motivaciones o decisiones de las personas que las realizan.

Aunque la perspectiva del paciente es muy importante para comprender los efectos del tratamiento, hay muchas situaciones en las que esto no es posible y son imprescindibles los resultados comunicados por un clínico capacitado. Por tanto los ClinROs son especialmente prácticos cuando los pacientes no pueden evaluar los síntomas y su calidad de vida y/o cuando se requiere un juicio clínico para realizar la evaluación.

La evaluación de un ClinRO puede tener múltiples subcomponentes que influyen en dicha valoración. Los biomarcadores no son ClinRO, pero pueden incluirse en su evaluación como parte de la información que los clínicos utilizan para formar opiniones o tomar decisiones, pero no serán ClinRO si el biomarcador es el único factor para la decisión clínica.

Los tipos de ClinROs no son diferentes en el ámbito de las EE. RR. versus las comunes, e incluyen lecturas, escalas, y evaluaciones globales clínicas (Powers *et al.*, 2017).

Las lecturas son resultados definidos claramente que pueden observarse e informarse de una manera dicotómica (p. ej.: sí/no, presencia/ausencia). Las lecturas son, a menudo, dicotomizadas en base al juicio clínico, así la variable hospitalización sí o no en un niño con fibrosis quística es contada con facilidad pero es la decisión de hospitalizar al paciente lo que requiere un juicio clínico. En este caso, las razones que llevaron a la hospitalización son lo importante, y no sólo el caso de hospitalización en sí.

Las escalas son categóricas (ya sean ordenadas o no) o medidas continuas, en las cuales la evaluación tiene al menos tres niveles posibles que generan puntuaciones que representan el (los) concepto (s) de interés.

El papel de los expertos clínicos es realmente esencial cuando se usan estas escalas, ya que las mismas presentan, con frecuencia, una forma semiestructurada, siendo el juicio clínico una parte fundamental en la clasificación.

Son muy numerosas las escalas utilizadas en las EE. RR., como ejemplo de ellas señalaremos alguna de las escalas validadas en España para enfermedades neuromusculares:

- *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS) utilizada en niños con atrofia muscular espinal tipo II.
- Escala EgenKlassifikation (EK): para evaluar la capacidad funcional de niños y adultos con atrofia muscular espinal y distrofia muscular de Duchenne que están en fase de silla de ruedas.
- Escala EgenKlassifikation 2 (EK2): ampliación de la escala EK y sirve para evaluar la capacidad funcional de niños y adultos con atrofia muscular espinal y distrofia muscular de Duchenne que están en fase de silla de ruedas siendo más completa y específica para los afectados de atrofia muscular espinal.

Previamente al uso de las diferentes escalas en una población determinada, estas han debido ser validadas en dicha población, ya que las características ambientales, culturales idiomáticas etc... no son iguales en todos los países.

El entrenamiento de los profesionales en escalas de evaluación es imprescindible y este puede ser especialmente difícil en las EE. RR. por el reducido número de pacientes y la dispersión de los mismos, hechos que pueden originar que un profesional lleve solo a uno ó dos pacientes con una determinada enfermedad, lo que impedirá o dificultará la adquisición de habilidades en el uso de las mismas.

Los valores obtenidos deberán valorarse en un contexto determinado, teniendo presente, entre otros aspectos, la edad, peso y sexo del paciente.

Las evaluaciones globales clínicas (*Clinical Global Assessment CGA*) son evaluaciones basadas en general en el juicio clínico del estado de salud total del paciente o de un aspecto de su estado de salud para el cual no hay una variable bien definida o ni siquiera está definida.

Se ha de tener presente que la evaluación de un ClinRO puede ser adecuada en un contexto de uso y no serlo en un contexto diferente. Por ejemplo, las manifestaciones de la enfermedad pueden diferir entre las etapas tempranas y posteriores de la enfermedad o por otros aspectos distintivos de las poblaciones de la enfermedad.

La mayoría de los ClinROs son evaluaciones indirectas del beneficio de un tratamiento pero a pesar de ello de gran valor siempre que exista una relación, claramente definida, entre los mismos y los resultados en salud de los pacientes.

■ 18.3.3. Variables subrogadas

Las variables subrogadas o intermedias se definen como medidas de laboratorio o signos físicos que se usan en ensayos terapéuticos como sustitutos de una variable clínicamente significativa que es una medida directa sobre lo que siente

un paciente, su estado funcional o su supervivencia y que se espera que prediga el efecto de la terapia. Generalmente incluyen biomarcadores fisiológicos, inmunológicos, histológicos y genéticos, pero también pueden ser de otro tipo.

Las medidas de resultados centradas en los pacientes pueden utilizarse para validar variables subrogadas (Morel y Cano, 2017). Un ejemplo es la mielofibrosis, una ER de la médula ósea caracterizada por la presencia de tejido fibroso en la médula ósea y citopenia, con desplazamiento de células madre de la médula ósea a la sangre, donde colonizan órganos a distancia (fundamentalmente, el bazo y el hígado), lo que puede originar un aumento de estos órganos que causa malestar y dolor abdominal. En esta enfermedad el volumen esplénico es una variable subrogada que puede predecir el beneficio del tratamiento, pero la incorporación en el ensayo clínico con ruxolotinib de una medida directa del beneficio del tratamiento en el paciente a través del cuestionario MSAF (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*), facilitó la aprobación regulatoria rápida en 2011 por la FDA y la EMA y evitó el requisito de ensayos confirmatorios posteriores a la comercialización.

■ 18.3.4. Medidas de resultados en salud económicos

Las distintas variables de medidas de resultados en salud económicos se describen en profundidad en el capítulo 2. Existe una gran carencia de estudios de resultados en salud económicos en EE. RR., ya que la baja prevalencia de cada enfermedad, junto con el gran número de EE. RR. dificulta su realización.

En Europa se planteó el desarrollo de un modelo de estudio de la carga socioeconómica y la calidad de vida en pacientes con EE. RR. y sus cuidadores (BURQOL-RD: *Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe*) (Angelis, Tordrup y Kanavos, 2015; López-Bastida *et al.*, 2016). Fue un proyecto financiado por la Comisión Europea, de tres años de duración (2010-2013), en él participaron inicialmente 23 socios de ocho países miembros de la UE, uno de ellos España. Dos asociaciones de pacientes, FEDER y EURORDIS, participaron como participante asociado y socio colaborador del proyecto, respectivamente. En primer lugar se realizó una selección de las diez EE. RR. para la creación del modelo y realización del estudio piloto. Para esta selección se utilizó un método Delphi de dos vueltas en combinación con un diagrama de Carrol para consensuar la lista. En el diagrama de Carrol se tuvieron en cuenta tres determinantes: prevalencia de la enfermedad $\geq 1/10.000$, disponibilidad de fármacos efectivos y necesidad de cuidador por la afectación físico-mental. Finalmente las enfermedades seleccionadas fueron: fibrosis quística (FQ), síndrome de Prader-Willi (SPW), hemofilia, distrofia muscular de Duchenne (DMD), epidermólisis bullosa (EB), síndrome del X frágil (SXF), esclerodermia (SCL), mucopolisacaridosis (MPS), artritis idiopática juvenil (AIJ) e histiocitosis (HIS). Dentro de este proyecto se realizó una revisión de los estudios existentes sobre los costes directos e indirectos de estas diez enfermedades en Europa (Linertová, García-Pérez y Gorostiza, 2017). La pre-

valencia de las diez enfermedades en Europa era muy diferente y varió desde 1-2 por 100.000 habitantes (SPW, un subtipo de HIS y EB) hasta 42 por 100.000 habitantes (SCL). En general se observó que la evidencia sobre coste de enfermedad en EE. RR. era muy escasa, identificando un total de 77 estudios con distribución desigual entre las 10 enfermedades. La FQ con 29 estudios y la hemofilia con 22 estudios estaban relativamente bien estudiadas en comparación con otras enfermedades en las que los datos de coste de enfermedad eran muy limitados. Los datos de coste durante toda la vida solo estaban disponibles para 4 enfermedades, mientras que los datos de costes anuales totales (incluyendo los costes indirectos) solo se disponían para cinco enfermedades. La disponibilidad de datos se correlacionó con la existencia de un tratamiento farmacológico y los costes indirectos eran una proporción significativa de los costes totales. Las variaciones metodológicas no permitieron una comparación detallada entre enfermedades, pero la mayoría de las EE. RR. estudiadas se asociaban con una carga económica significativa, tanto directa como indirecta (Linertová, García-Pérez y Gorostiza, 2017).

Posteriormente se realizó el estudio piloto del BURQOL-RD en Alemania, Bulgaria, España, Francia, Hungría, Italia, Reino Unido y Suecia (López-Bastida *et al.*, 2016), en el que se utilizaron procedimientos para incrementar el reclutamiento. En el BURQOL-RD se utilizó un método basado en la prevalencia (se estimó el costo en los seis meses previos a la entrevista y se extrapolaron a un año; excepto para los ingresos hospitalarios, en que se recogieron datos del año previo a la entrevista) y con un planteamiento ascendente o de microcosteo (se estimó la carga de enfermedad a partir del consumo de recursos de un grupo de pacientes con la enfermedad y luego la estimación se extrapolo a la población según la prevalencia de cada enfermedad) y se utilizó una perspectiva desde el punto de vista de la sociedad (López-Bastida *et al.*, 2016). Los resultados del estudio piloto se han publicado en un suplemento de *Eur J HealthEcon* en 2016 y han sido resumidos (López-Bastida *et al.*, 2016). Se analizaron 3232 respuestas completas y se calculó la media de los costes anuales totales en 4 categorías: costes directos sanitarios, costes directos no sanitarios formales, costes directos no sanitarios informales, costes indirectos (Angelis, Tordrup y Kanavos, 2015). El cuidado informal (tiempo de cuidador no pagado, generalmente familiares) representó una gran parte de los costes totales en todos los países y para la mayoría de las enfermedades (Angelis, Tordrup y Kanavos, 2015). Este coste no suele tener un presupuesto y es muchas veces invisible, pero desde el punto de vista de la sociedad es muy importante. Una de las fortalezas de este estudio reside en el uso de una metodología común para evaluar los costes y la CdVRS en un amplio espectro de EE. RR. en diferentes países de la UE. Los autores concluyen que a pesar de la relevancia del estudio de los costes sanitarios directos de las EE. RR., los costes sociales pueden ser incluso más elevados, debido a la pérdida de productividad laboral y el cuidado formal e informal necesario (Angelis, Tordrup y Kanavos, 2015).

El BURQOL-RD puede servir como modelo para realizar estudios de carga económica en EE. RR.

■ 18.4. ALTERNATIVAS EN EL DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Varios factores han obstaculizado el desarrollo de fármacos para EE. RR. (Sun, Zheng y Simeonov, 2017). Por un lado la heterogeneidad en la fisiopatología de una enfermedad puede producir grandes variaciones en la respuesta a los fármacos en pacientes con la misma enfermedad. Por otro lado se desconoce la progresión de muchas EE. RR. por el número limitado de estudios sobre la historia natural, dificultado aún más en enfermedades ultra raras de las que se conocen menos de 100 pacientes en el mundo. Además, el número inadecuado de pacientes reclutados en los ensayos clínicos puede llevar a una carencia de significado estadístico en las medidas de resultados. Finalmente, la ausencia de biomarcadores que puedan medir la enfermedad puede contribuir a la ambigüedad de los estudios clínicos en EE. RR.

Se han desarrollado métodos para fomentar el desarrollo de fármacos en estas enfermedades que incluyen el uso de biomarcadores como medidas de resultados, el diseño innovador de ensayos clínicos, el uso de diferentes análisis estadísticos potentes y la licencia o aprobación progresiva (Gobburu y Pastoor, 2016).

Algunas alternativas al patrón de referencia de los ensayos clínicos, el diseño aleatorizado, paralelo, controlado con placebo, y que se han utilizado en EE. RR. pueden verse en la Tabla 2 (Gobburu y Pastoor, 2016; Cornu *et al.*, 2013; Abrahamyan *et al.*, 2016).

Tabla 2.

DISEÑOS ALTERNATIVOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN EE. RR.

Ensayo cruzado aleatorizado doble ciego
Ensayos con n=1
Diseño aleatorizado de fase-placebo
Ensayos con fase de reclutamiento enriquecido y retirada aleatorizada
Diseño de posicionamiento y selección
Diseños factoriales
Diseños secuenciales
Estudio por pasos
Cuadrado latino
Tres fases
Inicio retrasado o postergado
Diseños combinados

Ensayo cruzado aleatorizado doble ciego: La principal ventaja del ensayo cruzado es eliminar la variabilidad entre-individuos en la respuesta a la intervención, pues estos ensayos valoran el efecto intra-individuo. Sus inconvenientes son:

- Al observar el efecto de un tratamiento se asume la ausencia de efectos residuales del tratamiento anterior. Debe existir un período de blanqueo o lavado suficientemente largo como para asegurar que no permanecen los efectos residuales del primer tratamiento asignado.
- La secuencia con la que se administran los diferentes tratamientos puede asociarse a respuestas psicológicas diferentes (mayor entusiasmo al principio del estudio, que disminuye con el tiempo).
- Este diseño no es posible cuando la nueva terapia es quirúrgica o el primer tratamiento está dirigido a curar definitivamente la enfermedad.
- Resulta difícil adjudicar los efectos secundarios tardíos.
- El análisis estadístico es más complejo que para grupos paralelos y requiere el uso de métodos emparejados o de medidas repetidas: McNemar, t emparejada, Wilcoxon, modelos mixtos de análisis de la varianza.

Los *ensayos con $n=1$* consisten en que en un solo paciente, se usa primero una terapia (p. ej., durante un mes o una semana) y luego otra terapia o placebo. El paciente no sabe qué terapia está recibiendo cada día (enmascaramiento) y sirve como su propio control. Este diseño aborda el concepto de que una determinada intervención raramente funciona en todos los pacientes y ofrece una metodología para abordar los problemas del tamaño muestral y de la heterogeneidad de las respuestas de una forma objetiva. Como todos los datos de la muestra se refieren a una sola persona (valorada en tiempos distintos), las conclusiones sólo se pueden aplicar a esa persona.

Diseño aleatorizado de fase-placebo: Se desarrolló para tratamientos que pueden producir una remisión o respuesta duradera. Los pacientes son aleatorizados a tratamiento experimental o placebo. Tras un periodo corto y fijo los pacientes del grupo control pasan de forma ciega al tratamiento experimental. La variable principal suele ser el tiempo hasta la respuesta.

Ensayos con fase de reclutamiento enriquecido y retirada aleatorizada: Este tipo de diseño consta de dos fases: la fase de reclutamiento en la que el fármaco se administra de forma abierta a todos los pacientes y es utilizada para detectar a los pacientes que responden al tratamiento. Los pacientes respondedores pasan a la segunda fase o de retirada aleatorizada, en la que de forma aleatoria siguen con el tratamiento activo o cambian a placebo. El análisis de eficacia del estudio se realiza únicamente con la segunda fase del mismo.

Diseños factoriales: es una forma eficiente de comparar todas las posibles combinaciones de dos o más intervenciones en un único estudio. El número total de

combinaciones depende del número de factores (p. ej. Tratamientos) a comparar. El diseño más frecuente es aquel en el que se comparan dos productos (2x2) y el placebo: se dividen a los pacientes en cuatro grupos: a) tratamiento A y placebo, b) tratamiento B y placebo, c) ambos tratamientos A y B, d) ningún tratamiento.

Diseños adaptativos: permiten a los investigadores recoger datos durante el propio estudio para adaptar de forma dinámica el diseño del estudio sin menoscabar la validez o integridad del mismo. Se basan principalmente en análisis provisionales sin enmascaramiento (abiertos) que permiten determinar los efectos del tratamiento. Estos diseños tratan de minimizar el número de participantes requeridos para alcanzar resultados, manteniendo la validez estadística.

Diseño de posicionamiento y selección: este tipo de estudio ofrece una alta probabilidad de identificar la mejor opción cuando una opción de tratamiento es superior. Constan generalmente de dos fases, con un estudio estadístico formal realizado únicamente al final de la segunda fase. En la primera fase los pacientes son aleatorizados a todas las opciones de tratamiento. En una segunda fase los tratamientos inferiores son eliminados mediante el uso de reglas preestablecidas, pero generalmente sin un testado formal de hipótesis (retirada de los perdedores), o el tratamiento con mejor resultado es seleccionado para pasar a la siguiente fase (selección del ganador). En la segunda fase el tratamiento o tratamientos seleccionados son comparados con placebo u otras alternativas utilizando un diseño convencional o adaptativo. El análisis final se ajusta para mantener el error tipo I general.

Diseños secuenciales: Los diseños secuenciales son similares al diseño tradicional aleatorizado controlado con placebo, pero permite análisis interinos de datos de forma repetida para guiar la terminación precoz del estudio por razones de seguridad, futilidad, eficacia o unacombinación todos. En diferencia a los ensayos clásicos el número final de participantes necesario se desconoce al inicio del estudio, aunque a veces se limita el número máximo de participantes. El ensayo clínico finaliza cuando el primer análisis interino de datos alcanza criterios preestablecidos de parada (se limita de esta forma el número de pacientes expuestos a un tratamiento inferior, inseguro o fútil, en comparación con un ensayo clínico convencional).

Cuadrado latino: Se comparan más de dos tratamientos. Se trata de un diseño equilibrado en el que cada tratamiento o dosis aparece una sola vez en cada secuencia y en cada periodo de tratamiento.

Inicio retrasado o postergado: Hay dos fases: fase inicial controlada con placebo (los pacientes son aleatorizados a tratamiento o placebo) seguidos de una fase de control activa (todos los pacientes reciben tratamiento). Los pacientes que comienzan con el placebo tienen un inicio retrasado.

Estudio por pasos: Todos los pacientes reciben el tratamiento en estudio al final. La intervención se asigna de forma secuencial a los participantes (bien como individuos o como grupos de individuos). En un diseño de cinco pasos todos los

pacientes comienza con el control y en los siguientes cinco periodos de tiempo los individuos o grupos de individuos son asignados de forma aleatorizada al tratamiento, para finalizar con todos los pacientes recibiendo el tratamiento estudiado.

Tres fases: Consta de una fase inicial aleatorizada controlada con placebo, seguida de una fase de retirada aleatorizada en los respondedores y una tercera fase aleatorizada para los no respondedores a placebo que posteriormente responden al tratamiento.

Diseños combinados: algunos de estos diseños son complementarios y pueden usarse de forma combinada.

La licencia progresiva de un fármaco permitiría que el programa de desarrollo se reestructurara para permitir la aprobación precoz en subgrupos de pacientes con mayor riesgo. La aprobación se reevaluaría en otros momentos adicionales a lo largo del desarrollo del fármaco, según se disponga de datos adicionales de la población en la que se aprobó el fármaco, así como se hayan obtenido nuevos datos para otras poblaciones (Gobburu y Pastoor, 2016).

Los ensayos clínicos con muestras pequeñas son necesarios cuando hay dificultad para reclutar suficientes pacientes para realizar análisis estadísticos frecuentistas convencionales. Estos ensayos son a menudo necesarios para el estudio de EE. RR. así como para poblaciones específicas, tales como niños. La EMA ha publicado una guía sobre los ensayos clínicos en pequeñas poblaciones que se describirá más adelante (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP], 2006). Una revisión de las publicaciones sobre ensayos clínicos en EE. RR. o subpoblaciones de pacientes mostró 12 posibles métodos alternativos al patrón de referencia del diseño de grupos paralelos, con ventajas y limitaciones. Proponen un algoritmo para escoger el diseño más adecuado (Cornu *et al.*, 2013).

Recientemente se han revisado los métodos de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y su aplicación en EE. RR. (Sun, Zheng y Simeonov, 2017). Estos autores se centran en la revisión de las moléculas pequeñas y los tratamientos biológicos. También abordan el replanteamiento de fármacos o reposicionamiento de fármacos ya aprobados para tratar nuevas enfermedades. Un ejemplo del reposicionamiento de fármacos es el sildenafil (Viagra®, Pfizer), que inicialmente se estudió para la hipertensión y la angina de pecho en los 80, se replanteó para el tratamiento de la disfunción eréctil en 1998 y se aprobó en 2005 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (Revatio®, Pfizer). Una forma de acelerar el desarrollo de fármacos para EE. RR. puede consistir en un programa robusto de reposicionamiento. En EE. UU. se ha creado un programa específico denominado *New Therapeutic Uses* (<https://ncats.nih.gov/ntu>).

■ 18.5. DESAFÍOS ESTADÍSTICOS EN ENFERMEDADES RARAS

El paradigma tradicional o frecuentista para el análisis de los ensayos clínicos se centra en el valor P, la probabilidad de que los datos observados o valores más extremos puedan ocurrir si el tratamiento fuera totalmente ineficaz (Ej., hipótesis nula de no efecto del tratamiento). En la situación de contraste de hipótesis, cuando la probabilidad es menor del 0,05 (convencional), el efecto del tratamiento observado se considera estadísticamente significativo y se rechaza la hipótesis nula. La probabilidad de concluir que hay un efecto del tratamiento cuando realmente no lo hay se conoce como error de tipo I (o falso positivo). Aunque la magnitud del valor P está relacionada con el tamaño del efecto, también está influenciada por el tamaño muestral y el diseño del estudio, determinando ambos la precisión del estudio. Por lo tanto, el análisis estadístico tradicional no es ideal para el estudio de las EE. RR., en las que el tamaño de las muestras es reducido (Abrahamyan *et al.*, 2016).

Métodos bayesianos

Hay diversas razones por las que los métodos bayesianos son útiles en el análisis de datos en estudios de EE. RR. (Abrahamyan *et al.*, 2016): permiten la incorporación formal de información apropiada procedente de fuera del estudio; se pueden incluir colecciones de datos cumulativos del estudio y facilitan un diseño flexible del estudio; y ponen su atención en la estimación de efectos y no están lastrados por las expectativas de demostrar significación como en los estudios convencionales. Estas ventajas son aplicables tanto a los diseños convencionales como nuevos. El planteamiento clave de los diseños bayesianos es cómo se modifica el conocimiento previo consistente en una distribución de probabilidad, ante la aparición de una nueva evidencia expresada también como una distribución de probabilidad, de modo que todos los resultados disponibles se tienen en cuenta.

Análisis secuencial por grupos

El análisis de datos acumulados en una serie de momentos predeterminados (métodos secuenciales por grupos, MSG) permite realizar análisis intermedios de los datos con grupos de pacientes de tamaño preestablecido en lugar de analizar la trayectoria paciente a paciente. Permite gestionar la multiplicidad de análisis mediante diversos métodos de ajuste del error de tipo I y finalizar prematuramente un estudio si se rechaza la hipótesis nula a partir de los resultados de los análisis intermedios.

■ 18.6. GUÍAS DE LAS AGENCIAS REGULADORAS SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS EN EE. RR.

■ 18.6.1 Guía de la EMA sobre ensayos clínicos en poblaciones pequeñas

Esta guía considera los problemas asociados a los ensayos clínicos cuando hay un número limitado de pacientes disponibles para estudiar, como sucede en las

EE. RR. y en muchos ensayos pediátricos, en los que las condiciones del ensayo pueden verse limitadas por la prevalencia de la enfermedad (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP], 2006).

La guía insiste en que no existen métodos específicos para diseñar, desarrollar o analizar ensayos clínicos en EE. RR. y las pautas aplicables a los ensayos en enfermedades comunes también les son aplicables, pero sí que existen enfoques para aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos en poblaciones pequeñas y en situaciones donde no es posible obtener evidencia de la eficacia y seguridad a través de un ensayo clínico controlado y aleatorizado. En estas situaciones, la autoridad regulatoria puede aceptar diferentes enfoques siempre que se asegure que los intereses de los pacientes están protegidos. Se dará prioridad a la necesidad de resultados clínicos frente a resultados estadísticos.

En enfermedades muy raras, la evaluación combinada de estudios de casos individuales puede ser la única forma de proporcionar evidencia. En tales situaciones, las condiciones del tratamiento y la recopilación de los datos que serán de alta calidad, deberán estar estandarizados y cumplir con las normas de buena práctica clínica. Estos estudios estarán descritos en los protocolos y se planificarán prospectivamente. En ocasiones una revisión sistemática de todos los datos (incluidos datos de otras fuentes) puede añadir peso a la evidencia. También se podrá considerar un análisis combinado de informes de casos individuales y estudios observacionales.

El conocimiento detallado de la fisiopatología de la enfermedad y la farmacología del medicamento pueden ayudar a diseñar los estudios y a identificar las fuentes de heterogeneidad en los pacientes. Los estudios farmacológicos no clínicos pueden ser útiles, especialmente en aquellas situaciones con muy pocos pacientes.

Las variables ideales son las denominadas duras y clínicamente relevantes, como curación o supervivencia, pero se pueden aceptar variables subrogadas, si éstas están plenamente justificadas y su relación con la eficacia clínica está clara para poder evaluar la relación beneficio-riesgo.

Los controles y los grupos de comparación son muy importantes, dado que su ausencia compromete la fiabilidad de los estudios. La situación ideal en el desarrollo de un tratamiento es un ensayo clínico comparativo con comparador activo, pero si esto no es posible se puede considerar placebo como comparador y si este no es adecuado se podrá considerar el mejor estándar de cuidado. Cuando el comparador no ha demostrado evidencia, el fármaco en estudio deberá demostrar superioridad.

Los registros de pacientes pueden proporcionar información importante sobre el curso natural de la enfermedad y pueden ayudar en la evaluación de efectividad y seguridad de los fármacos. Además, pueden usarse como fuente de controles históricos. Los registros, así utilizados deben contener datos de alta calidad.

En la guía también se insiste en la necesidad de evitar los sesgos biológicos, siendo uno de ellos la pérdida de seguimiento de los pacientes y se recogen diver-

sas consideraciones estadísticas relativas al diseño de los estudios y al análisis de los datos.

La EMA recomienda, encarecidamente a los promotores, buscar asesoramiento científico y asistencia para el protocolo durante todas las fases del desarrollo de un fármaco pues recibirán orientación para el enfoque del mismo que, sin duda, facilitará la aceptación posterior del fármaco.

■ 18.6.2. Guía de la FDA para la orientar a los promotores en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras

La FDA, también ha publicado una guía de recomendaciones (U.S. Food and Drug Administration, 2019) para ayudar a las empresas que desarrollan fármacos y productos biológicos, destinados a tratar o prevenir EE. RR., para que los programas de desarrollo de dichos medicamentos sean más eficaces y eficientes.

La guía aborda los siguientes aspectos importantes del desarrollo de medicamentos (si bien por razones de espacio no es posible detallarlos en este documento) :

- Descripción y comprensión de la historia natural de la enfermedad.
- Conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y el mecanismo de acción propuesto para el medicamento.
- Consideraciones farmacotoxicológicas no clínicas para apoyar la investigación clínica propuesta.
- Selección de variables adecuadas para la evaluación de resultados.
- Estándar de evidencia para establecer la eficacia y seguridad.
- Consideraciones para la fabricación de medicamentos durante su desarrollo.
- Participación de pacientes en los programas de desarrollo.

La FDA reconoce que ciertos aspectos del desarrollo de fármacos son factibles para enfermedades comunes, pero pueden no serlo para EE. RR. y admite flexibilidad en la aplicación de las normas regulatorias e insiste en la necesidad de que los promotores se reúnan de manera precoz y frecuente con ella para facilitar y hacer más eficiente este proceso.

La FDA fomenta la participación de los pacientes/ cuidadores en el proceso de desarrollo de los fármacos ya que ellos pueden proporcionar información importante sobre sus experiencias, perspectivas, necesidades y prioridades relacionadas con las variables de resultado, durante la revisión de un medicamento en investigación. Los pacientes pueden participar en comités asesores, servir como representantes

de pacientes específicos de una enfermedad, facilitar iniciativas de desarrollo de fármacos, responder a consultas sobre cuestiones relativas a la medida de resultados clínicamente significativos y participar en estudios de historia natural de la enfermedad.

■ REFERENCIAS

- ABRAHAMIAN, L., FELDMAN, B. M., TOMLINSON, G., FAUGHNAN, M. E., JOHNSON, S. R., DIAMOND, I. R. *et al.* (2016). Alternative for clinical trials in rare diseases. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 9999C, pp. 1-19. doi: 10.1002/ajmg.c.31533.
- ANGELIS, A., TORDRUP, D. y KANAVOS, P. (2015). Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*, 119, pp. 964–979. doi: 10.1016/j.healthpol.2014.12.016.
- BASCH, E. y BENNETT, A. V. (2014). Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials of Rare Diseases. *J Gen Intern Med*, 29(Suppl 3), pp. S801–S803. doi: 10.1007/s11606-014-2892-z.
- BENJAMIN, K., VERNON, M. K., PATRICK, D. L., PERFETT, E., NESTLER-PARR, S. y BURKE, L. (2017). Patient-Reported Outcome and Observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials - emerging good practices: an ISPOR COA emerging good practices report. *Value Health*, 20(7), pp. 838-855. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.015.
- BOGART, K. R. e IRVIN, V. L. (2017). Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. *Orphanet J Rare Dis.*, 12(1), p. 177. doi: 10.1186/s13023-017-0730-1.
- BRUNDAGE, M., BLAZEY, J., REVICKI, D., BASS, B., DE VET, H., DUFFY, H. *et al.* (2013). Patient-reported outcomes in randomized clinical trials: development of ISOQOL reporting standards. *Qual Life Res*, 22(6), pp. 1161–1175. doi: 10.1007/s11136-012-0252-1.
- CABALLERO, T. y PRIOR, N. (2017). Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*, 37(3), pp. 597-616. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.005.
- CALVERT, M., KYTE, D., MERCIECA-BEBBER, R., SLADE, A., CHAN, A. W., KING, M.T. *et al.* (2018). Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA*, 319(5), pp. 483-494. doi: 10.1001/jama.2017.21903.
- CORNU, C., KASSAI B., FISCH, R., CHIRON, C., ALBERTI, C., GUERRINI, R. *et al.* (2013). Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J. Rare Dis.*, 8, p. 48. doi: 10.1186/1750-1172-8-48.
- COX, G. F. (2018). The art and science of choosing efficacy endpoints for rare disease clinical trials. *Am J Med Genet Part A*, 176(4), pp. 759-772. doi: 10.1002/ajmg.a.38629.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE [CHMP] (2006). *Guideline on Clinical Trials in Small Populations*. London. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf
- EURORDIS. (2009). *The Voice of 12,000 Patients: Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe*. Recuperado de: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
- GOBBURU, J. y PASTOOR, D. (2016). Drugs Against Rare Diseases: Are The Regulatory Standards Higher? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 100 (4), pp. 322-323. doi: 10.1002/cpt.415.
- HERNÁNDEZ, C. (2016). Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea. En: C. AYUSO, R. DAL-RÉ R y F. PALAU. (Ed.), *Ética en la investigación de las Enfermedades raras* (pp. 87-102). Madrid, España: Ergón.

- JOHANSEN, H., DAMMANN, B., ANDRESEN, I. L. y FAGERLAND, M. W. (2013). Health-related quality of life for children with rare diagnoses, their parents' satisfaction with life and the association between the two. *Health Qual Life Outcomes*, 11, p. 152. doi: 10.1186/1477-7525-11-152.
- LINERTOVÁ, R., GARCÍA-PÉREZ, L. y GOROSTIZA, I. (2017). Cost-of-Illness in Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol*, 1031, pp. 283-297. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_17.
- LOGVISS, K., KRIEVINS, D. y PURVINA, S. (2018). Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*, 13(4), p. e0194494. doi: 10.1371/journal.pone.0194494.
- LÓPEZ-BASTIDA, J., OLIVA-MORENO, J., LINERTOVÁ, R. y SERRANO-AGUILAR, P. (2016). Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *Eur J Health Econ*, 17(Suppl 1), pp. 1-5. doi: 10.1007/s10198-016-0780-7.
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. (2013). *Estrategia en enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud (2013). Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014*. Madrid. Recuperado de: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf
- MOREL, T. y CANO, S. J. (2017). Measuring what matters to rare disease patients - reflections on the work by the IRDIRC taskforce on patient-centered outcome measures. *Orphanet J Rare Dis.*, 12(1), p. 171. doi: 10.1186/s13023-017-0718-x.
- NÚÑEZ, M., GIL, B., SACRISTÁN, J. A. y DILLA, T. (2017). Analysis of Orphan Drugs Marketed in Spain during the Period 2010-2015: Epidemiological, Clinical and Economic Characteristics. *Health Econ Outcome Res Open Access*, 3, p. 140. doi: 10.4172/2471-268X/1000140.
- PARLAMENTO EUROPEO. (2000). Regulation (EC) No 141/2000 of the European parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off J Eur Communities*, L18, pp. 1-5.
- PICAVET, E., CASSIMAN, D., HOLLAK, C. E., MAERTENS, J. A. y SIMOENS, S. (2013). Clinical evidence for orphan medicinal products - a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis.*, 8(1), p. 164. doi: 10.1186/1750-1172-8-164.
- POWERS, J. H., PATRICK, D. L., WALTON, M. K., MARQUIS, P., CANO, S., HOBART, J. *et al.* (2017). Clinician-Reported Outcome Assessments of Treatment Benefit: Report of the ISPOR Clinical Outcome Assessment Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*, 20(1), pp. 2-14. doi: 10.1016/j.jval.2016.11.005.
- REEVE, B. B., WYRWICH, K. W., WU, A. W., VELIKOVA, G., TERWEE, C. B., SNYDER, C. F., *et al.* (2013). ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*, 22, pp. 1889–1905. doi: 10.1007/s11136-012-0344-y.
- RICHEY, E. A., LYONS, E. A., NEBEKER, J. R., SHANKARAN, V., MCKOYM J. M. *et al.* (2009). Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol.*, 27(26), pp. 4398–4405. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1961.
- ROTHMAN, M. L., BELTRÁN, P., CAPPELLERI, J. C., LIPSCOMB, J. y TESCHENDORF, B. (2007). Patient-reported outcomes: conceptual issues. *Value Health*, 10(Suppl 2), pp. S66-S75.
- SLADE, A., ISA, F., KYTE, D., PANKHURST, T., KEREČUK, L., FERGUSON, J. *et al.* (2018). Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, p. 61. doi: 10.1186/s13023-018-0810-x.
- SUN, W., ZHENG, W. y SIMEONOV, A. (2017). Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet Part. A*, pp. 1-16.
- U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2019). *Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry. Revision 1*. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Recuperado de: <https://www.fda.gov/media/119757/download>