ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

The effect of adding real-world evidence to regulatory submissions on the breadth of population indicated for rare disease medicine treatment by the European Medicines Agency

Jandhyala R. J Pharm Policy Pract. 2022 May 4;15(1):36. doi: 10.1186/s40545-022-00433-z.

doi: 10.1186/s40545-022-00433-z.

Dra. Mariló Edo Solsona
Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Dr. José Luis Poveda
Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Resumen

En 2020, la Agencia Europea de Medicamentos publicó EMA Regulatory Science to 2025, una reflexión estratégica en la que se incluía entre sus cinco principales recomendaciones la promoción del uso de datos de alta calidad en vida real en la toma de decisiones regulatorias. De forma coetánea, la EMA publicó un conjunto de criterios, Marco OPTIMAL, para el uso regulatorio de evidencia del mundo real (RWE) en el que abordaban los desafíos operativos, técnicos y metodológicos. Se reconoce, por tanto, la necesidad de incluir RWE en las presentaciones regulatorias y se han realizado esfuerzos para definir su uso apropiado, sin embargo, el desarrollo de directrices firmes sigue siendo una prioridad estratégica pendiente. Como tal, la RWE aún no se proporciona de forma habitual junto con los ensayos clínicos en las presentaciones regulatorias y su inclusión se limita a la investigación posterior a la aprobación y a la monitorización de la seguridad.

El autor de presente artículo, en un trabajo anterior propuso un modelo de aprobación de medicamentos en el que se sugería que la inclusión de RWE junto con la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos (RCTE) en la etapa regulatoria, podría aumentar la población en la que se encontraría indicado un determinado medicamento. Concretamente, el grado inclusión máxima aumentaría en 31 pacientes por cada 100 pacientes del ensayo y se disminuiría el tiempo hasta esa inclusión máxima en 22 meses por cada 100 meses, suponiendo beneficios tanto para los pacientes como para los laboratorios farmacéuticos. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue probar esta hipótesis en los medicamentos huérfanos (MMHH).

Para ello se revisaron todas las solicitudes y respuestas emitidas por la EMA relacionadas con los 88 MMHH aprobados entre 2009 y 2019 en el Registro de MMHH de la EMA. De las 100 solicitudes evaluadas, 87 contenían solo RCTE, 13 tanto RCTE como RWE y una únicamente RWE. Tras el análisis, los datos mostraron que en 38 de las 87 solicitudes (43,7%) que sólo contenían documentación de ensayos clínicos, las indicaciones terapéuticas otorgadas se restringieron frente a las solicitadas, mientras que esto solo ocurrió en 3 de las 13 (23,1%) de las solicitudes que presentaron RCTE y RWE; sin embargo, esta diferencia observada no obtuvo significancia estadística (p=0,269). Un análisis de poder evaluó la influencia del pequeño tamaño de muestra de solicitudes con RWE en los resultados globales.

Resumen (cont.)

El modelo de predicción extrapoló los resultados al nivel que se esperaba que arrojara significancia y al tiempo que llevaría este proceso. Así, se estimó con un poder del 80%, que la detección de una diferencia del 20% (tal y como se observó en el periodo 2009-2019) entre los dos grupos (RCTE solo y con RWE) se lograría en 17 años (2037) con un aumento lineal y en aproximadamente 13 años (2033) con un aumento exponencial de incorporación de RWE en las decisiones regulatorias.

Comentario

El bajo número de solicitudes que incluyeron RWE limitó el poder del análisis y los autores no pudieron probar si la adición de la RWE a la RCTE aumentó la población indicada para un nuevo medicamento huérfano. Sin embargo, sí que se observó una tendencia y el número de indicaciones solicitadas en los 13 medicamentos que presentaron tanto RWE como RCTE fue mayor en la documentación de vida real que en la de ensayos clínicos, lo que sí apoyaría la hipótesis generada en el trabajo anterior sobre la amplitud de la población indicada, incluso si el tamaño del efecto resultante está aún emergiendo.

Esta falta de potencia en el estudio no es sorprendente ya que las autoridades reguladoras todavía están en el proceso de alentar a las compañías farmacéuticas a generar e incluir RWE en las solicitudes de autorización de comercialización. Actualmente, las barreras para el diseño y la implementación de la generación de RWE durante el desarrollo de fármacos impiden su sincronización con la presentación regulatoria. Los equipos de desarrollo clínico tienden a tener una perspectiva a corto plazo debido a su enfoque tradicional en asegurar la aprobación regulatoria con exclusión de otros procesos posteriores como la financiación, el acceso a mercado y la prescripción. Algunos autores remarcan que para sincronizar la entrega de RWE y RCTE y optimizar la inclusión de un nuevo medicamento, la RWE debería generarse al mismo tiempo que se inician los estudios en fase III, hecho que todavía veo bastante utópico.

Comprender el vehículo que se utilizará para generar RWE es una prioridad inmediata. Podría decirse que los registros de pacientes o los estudios clínicos de cohortes observacionales de tipo prospectico o retrospectivo son las únicas opciones disponibles para realizar la búsqueda primaria. No obstante, existen muchos problemas en torno a la naturaleza de los datos de vida real recopilados, en particular hay una falta de datos y, además, existen dudas sobre la fiabilidad de los datos recogidos para reflejar el fenotipo de la enfermedad.

Comentario (cont.)

Es, por tanto, tarea de los investigadores realizar un esfuerzo para desarrollar un conjunto de datos central que contenga todos los indicadores relevantes con exclusión de los irrelevantes. Ese conjunto de datos central y la necesidad de colaborar con los pacientes en el desarrollo de registros de pacientes en el ámbito de las enfermedades raras, son indicadores de calidad acordados de forma unánime en varios paneles multidisciplinarios de expertos.

En el contexto de las enfermedades raras, los registros de pacientes son una fuente muy valiosa de RWE. Para fortalecer la contribución de la RWE en la presentación regulatoria, los solicitantes deberían incluir a todos los pacientes que reciben un medicamento fuera del ensayo clínico en un registro de pacientes. Un enfoque podría ser inscribir a los pacientes que acceden al tratamiento a través de esquemas de acceso temprano, programas de uso compasivo y solicitudes de pacientes designados. Aunque los aspectos organizativos de la inclusión de RWE en la etapa regulatoria han sido menos estudiados, iniciar su generación junto con esquemas de acceso temprano podría aprovechar los tiempos de entrega con un efecto mínimo en la duración general de la decisión regulatoria. Con la exclusión de grupos heterogéneos con múltiples comorbilidades de los ensayos clínicos de enfermedades raras para garantizar la validez interna de los hallazgos, la RWE generada a partir de los pacientes fuera de ensayo, podría ser una ayuda complementaria durante la etapa regulatoria. Sin embargo, el sesgo de selección y los errores de tipo I que surgen de cohortes pequeñas y no representativas en RWE son riesgos que deben abordarse al determinar la idoneidad de RWE para uso regulatorio y se debe considerar el uso de métodos estadísticos para abordar las diferencias en la población de pacientes.

Comentario (cont.)

Finalmente, es esencial proporcionar el contexto apropiado para que en cualquier investigación se aprecie plenamente la importancia de los hallazgos. En este caso, la planificación y el diseño adecuados de la RWE y su entrega a tiempo sincronizada con la RCTE para la presentación regulatoria, no sólo puede maximizar el número de pacientes que reciben un nuevo medicamento huérfano antes, sino también, y lo que es más importante, dar la oportunidad a pacientes de ser incluidos en la población indicada que de otro modo, no serían candidatos al tratamiento. No olvidemos que cada paciente merece un tratamiento óptimo para su patología y a este hecho se puede contribuir entregando evidencia optimizada a los tomadores de decisiones, en tiempo y forma.