



**ObserveMHe**  
OBSERVATORIO DE  
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

---

## Revisión de artículos

Rare disease clinical trials in the European Union: navigating regulatory and clinical challenges

Mishra S, Venkatesh MP, Orphanet J Rare Dis. 2024 Jul 31;19(1):285

<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03146-5>

**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

El desarrollo de tratamientos efectivos para enfermedades raras (EERR) es un desafío debido a su baja prevalencia en la Unión Europea (UE), con solo 5 pacientes por cada 10.000 habitantes. La mayoría de EERR carecen de opciones de tratamiento adecuadas y tanto los reguladores como la industria, tratan de desarrollar medicamentos asequibles y efectivos para abordar esta necesidad. Sin embargo, el desarrollo clínico de medicamentos huérfanos (MMHH) presenta importantes dificultades y desafíos. Los diseños tradicionales de ensayos clínicos (EC), la validación y las metodologías de evaluación utilizadas para medicamentos no huérfanos a menudo resultan inadecuadas para los MMHH dadas las pequeñas poblaciones de pacientes. En 2012, la Comisión Europea (CE) lanzó una convocatoria de propuestas, “Nuevas metodologías para EC para grupos de población pequeños” en el marco de innovación de salud del 7PM con el objetivo de reducir los costes de diseño en los ensayos y realizar EC efectivos que produjesen resultados confiables para estudios de EERR con pequeñas poblaciones de pacientes. En los últimos tiempos, los reguladores han propuesto nuevos enfoques para posibilitar EC de EERR en la UE entre los que destacan: los diseños de EC innovadores que utilizan métodos estadísticos avanzados, los programas de simulación para emular diseños y escenarios de ensayos en la vida real o el uso de evidencia del mundo real (RWE) para evaluar y determinar puntos finales críticos para el diseño de estudios.

Ante este escenario, los autores del artículo realizan una revisión de la literatura científica que tiene como objetivo proporcionar una descripción general de los aspectos críticos de los ensayos de EERR en la UE mediante el análisis del panorama actual de los ensayos de EERR, destacando los desafíos clave y proponiendo soluciones multifacéticas para implementar EC de EERR efectivos en la UE.

## **Panorama actual de los EC de MMHH en la UE**

Según el registro de EC de la UE, entre 2007 y 2022, se realizaron en Europa 152 EC de MMHH. El 23% de los ensayos fueron sobre terapias relacionadas con el cáncer, seguidos de los trastornos sanguíneos (18%) y las anomalías congénitas (14%). El resto de los ensayos estaban relacionados con otras áreas terapéuticas, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema inmune y trastornos nerviosos.

---

## Resumen (cont.)

En dicho periodo se constató un aumento promedio del 51% en el volumen de ensayos clínicos. Si analizamos el tipo de medicamento ensayado, los productos biológicos se sometieron a 78 ensayos en comparación con los 71 ensayos registrados para medicamentos sintéticos, observándose que el 45% de todos los ensayos con biológicos se llevaron a cabo entre 2019 y 2022. Novo Nordisk fue la empresa farmacéutica que realizó el mayor número de ensayos (hasta 40), seguida de BioCryst Pharmaceuticals que realizó 19 EC centrados en trastornos sanguíneos y enfermedades del sistema inmunitario. Las 10 principales empresas contribuyeron al 64% de todos los EC de MMHH entre 2007 y 2022..

### Desafíos prácticos en la realización de EC de MMHH en la UE

Los EC, al ser una de las etapas más importantes en el ciclo de vida del desarrollo de un medicamento, enfrentan numerosos obstáculos, especialmente en un entorno multipaís como la UE. Entre estos obstáculos destacan: reclutar pacientes elegibles, superar problemas de concienciación o encontrar consenso sobre el diagnóstico y consideraciones culturales. La heterogeneidad de la enfermedad plantea desafíos adicionales que dificultan el seguimiento de la progresión, y las manifestaciones variadas en diferentes grupos de pacientes crean desafíos en el diagnóstico, el tratamiento y la comprensión de la efectividad. Los factores genéticos, la variabilidad en la frecuencia de la enfermedad entre los grupos de pacientes, la falta de conocimiento sobre la progresión de la enfermedad y las enfermedades coexistentes complican la determinación de los criterios de inclusión/exclusión y la duración de los ensayos. En muchos casos, los EC aleatorizados no logran ofrecer los resultados deseados del ensayo en entornos poco prevalentes. El conocimiento limitado sobre los puntos finales apropiados complica el diseño del protocolo, lo que dificulta la aprobación regulatoria. Las pequeñas poblaciones de pacientes y la variabilidad de los datos exacerban los desafíos para demostrar la efectividad y seguridad de los medicamentos, agravados por la ausencia de plantillas de ensayos clínicos estandarizados para la mayoría de las EERR. Equilibrar los riesgos y los beneficios, respetar la autonomía y garantizar la igualdad de acceso son cuestiones cruciales. Las limitadas opciones de tratamiento hacen que los pacientes sean más propensos a aceptar riesgos, lo que genera inquietudes sobre el consentimiento informado, que se convierte en una cuestión ética crítica. Los procesos regulatorios y las diferentes políticas en los países agregan complejidad al diseño y la realización de ensayos de EERR en la UE.

---

## Resumen (cont.)

Una población considerable de pacientes con EERR son los niños, lo que plantea desafíos en el reclutamiento, la retención y el manejo debido a factores como la dinámica del desarrollo, emocional y familiar. Los diferentes enfoques de la investigación clínica para uso pediátrico y adulto intensifican las complejidades en los criterios de reclutamiento, el consentimiento y la aceptación regulatoria de los resultados del estudio, amplificando la supervisión de los aspectos éticos en la realización de ensayos. En términos de costes, los EC de EERR incurren en altos costes debido a desafíos como la dispersión geográfica de los pacientes, protocolos de ensayo complejos y costosos gastos generales de fabricación para cumplir con los estándares regulatorios. Puede ser necesario diseñar ensayos especializados para reclutar el número requerido de pacientes, lo que aumenta aún más los gastos. Además, la recopilación y el análisis de datos mediante modelos estadísticos sofisticados aumentan el coste general del desarrollo de medicamentos. Por lo tanto, este factor se convierte en uno de los componentes clave en el precio de los medicamentos, la disponibilidad y la financiación de los tratamientos.

### Recomendaciones para mejorar el diseño de EC de EERR

- Uso eficaz de los datos de la historia natural y del registro de enfermedades para el diseño de EC. Estos datos pueden servir como hoja de ruta, proporcionando información valiosa sobre las trayectorias de progresión complejas y únicas de estas enfermedades.
- Adopción de diseños innovadores de EC como los ensayos de canasta o los ensayos paraguas. Ambos tienen ventajas como compartir el mismo grupo de control para mejorar la eficiencia, reducir la probabilidad de que los pacientes reciban un placebo, permitir comparaciones entre sustancias activas, y compartir recursos, lo que conduce a una reducción de los costes de los ensayos y un uso más eficiente de la logística de los EC.
- Diseño de ensayos adaptativos que abarcan procedimientos de aleatorización modificados, la adición o interrupción de grupos de tratamiento o dosis, ajustes del tamaño de la muestra en función de los resultados provisionales, enriquecimiento adaptativo de la población de pacientes y la incorporación de reglas preestablecidas para la eficacia.

---

## Resumen (cont.)

- EC a través de diseños adaptativos inferencialmente perfectos en los que los ensayos se fusionan y los análisis se integran perfectamente al incluir datos de pacientes inscritos tanto antes como después de la adaptación en el análisis final.
- Diseño de EC descentralizados para EERR que implican la realización de evaluaciones en lugares alternativos, como los hogares de los participantes, clínicas locales o plataformas digitales en dispositivos móviles o ordenadores, y no en instalaciones médicas centralizadas.
- Uso de controles externos en el diseño de ensayos efectivos de EERR. Los EC no aleatorizados que se comparan con controles externos han demostrado ser efectivos especialmente en EERR cuando la aleatorización es poco práctica o éticamente desafiante, o cuando el grupo disponible de pacientes con una condición específica es limitado.
- Flexibilidad de protocolos para la realización de EC de EERR, como la omisión del placebo, el diseño no aleatorizado o no ciego, la sustitución de puntos finales por biomarcadores, idealmente en forma de panel que representen varios aspectos de la enfermedad o incluso el diseño de un plan de monitorización de datos y retroalimentación continua en lugar de depender únicamente de los resultados de los EC.
- Extrapolación de datos para la evaluación de la eficacia y la reutilización de tratamientos existentes, como el uso de datos de control históricos, evidencia del mundo real, registros, literatura clínica y científica, datos de enfermedades o poblaciones de pacientes similares y la aplicación de técnicas de extrapolación para inferir la efectividad del tratamiento.
- La participación de los pacientes durante el diseño del estudio ayudará a comprender las preocupaciones del grupo relevante y puede agilizar varios aspectos del diseño del ensayo, como las consideraciones de seguridad, la evaluación de beneficios y riesgos y la selección de criterios de valoración.
- Uso de datos del mundo real en el diseño de EC de EERR. Los RWD recopilados durante la atención clínica al paciente, los resultados informados por el paciente, los registros médicos, los gráficos, los registros de salud electrónicos, los datos de registro y los informes de los observadores están ganando el apoyo de los reguladores y se pueden aplicar en tres casos de uso: los brazos control sintéticos (SCA) para reemplazar o aumentar los brazos de control estándar en los ensayos,

---

## Resumen y comentario (cont.)

adaptativos y la viabilidad del sitio de ensayo clínico para mejorar la inscripción de pacientes.

- Enfoque innovador para la planificación del desarrollo de medicamentos, como el enfoque oncológico, donde el medicamento se prueba en la fase I, particularmente en pacientes con alta morbilidad o mortalidad, lo que permite la inscripción de una cantidad sustancial de pacientes y la evaluación temprana de la eficacia y seguridad del medicamento.
- Iniciativas de investigación de EC destinadas a mejorar la metodología estadística, la metodología de realización y el análisis resultados y criterios de evaluación.

### COMENTARIO

El desarrollo de tratamientos efectivos para EERR sigue siendo un desafío importante debido a la baja prevalencia y las características únicas de estas enfermedades. Los desafíos a los que se enfrentan los EC de MMHH en la UE son multifacéticos e incluyen el reclutamiento de pacientes, la heterogeneidad de la enfermedad, el conocimiento limitado de la historia natural de las EERR, la falta de datos de estudios clínicos existentes, la variabilidad en las características de la enfermedad, consideraciones éticas, desafíos de costes y obstáculos regulatorios. A pesar de los diversos incentivos financieros y subvenciones concedidas a patrocinadores e investigadores para la investigación de EERR, todos estos desafíos resultan ser obstáculos importantes en el desarrollo de medicamentos, ya que la evaluación de la eficacia se vuelve difícil debido a la falta de sujetos de prueba y datos insuficientes que no aportan pruebas suficientes a favor del medicamento. Por lo tanto, se requiere una atención minuciosa de forma continua para abordar estas cuestiones.

Debido a la naturaleza única de las EERR, puede que no haya un enfoque adecuado para todos y las metodologías tradicionales de ensayos aleatorios resultan ineficaces en diferentes entornos. Para mitigar estos desafíos, se han tomado y se pueden tomar algunas medidas, incluido el establecimiento de bases de datos unificadas de pacientes, PROMs y la generación de RWE que ha proporcionado y tiene potencial para proporcionar información valiosa para el desarrollo de medicamentos.

---

## Comentario (cont.)

Se están explorando enfoques innovadores para el diseño de EC, como diseños de ensayos adaptativos, ensayos de canasta y paraguas, y el uso de evidencia del mundo real. Aparte de esto, al adoptar enfoques innovadores para la planificación del desarrollo de medicamentos, utilizando controles externos basados en estudios de historia natural, modelos estadísticos basados en registros, estándares de atención y datos de historia natural, asegurando la flexibilidad del protocolo, involucrando a los pacientes e incorporando RWD, los investigadores pueden superar los desafíos únicos de los ensayos de EERR y mejorar el desarrollo de terapias efectivas para los pacientes.

Se requiere una colaboración continua y estrecha entre las partes interesadas, incluidos investigadores, profesionales sanitarios, reguladores, grupos de pacientes y la industria para fomentar la innovación continua, y los enfoques propuestos apuntan a mejorar la eficiencia, la eficacia y la generalización de la investigación clínica en el contexto de las poblaciones de pacientes con EERR.