



ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

PROM-ising Progress? Trends in Patient- and Clinician-Reported Outcome Measures in US Food and Drug Administration Orphan Drug Labels

Cribbs KA, Blackmore LTA, McGovern MR, Lahue BJ.

Value Health. 2025 Sep 11:S1098-3015(25)02536-7

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.08.020>

Dra. Mariló Edo Solsona

Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Dr. José Luis Poveda

Coordinador científico
ObserveMHe

Resumen

Las enfermedades raras (EERR), definidas en Estados Unidos como aquellas que afectan a menos de 200.000 personas, plantean desafíos significativos en el desarrollo de nuevos medicamentos debido a las pequeñas poblaciones disponibles, la heterogeneidad clínica y la dificultad para establecer endpoints de eficacia sólidos. En este contexto, los patient-reported outcome measures (PROMs) —información comunicada directamente por el paciente sobre sus síntomas, funcionamiento o calidad de vida— y los clinician-reported outcome measures (ClinROMs) —evaluaciones realizadas por un profesional sanitario basadas en signos o comportamientos observables— han emergido como herramientas clave para impulsar enfoques verdaderamente centrados en el paciente. La FDA, junto con sociedades científicas y organismos de evaluación, ha subrayado su relevancia dentro del marco del Patient-Focused Drug Development (PFDD), destacando su potencial para mejorar la interpretación del beneficio clínico. Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que su integración en los medicamentos huérfanos (MMHH) sigue siendo limitada, especialmente en el dossier técnico oficial, que constituye la principal vía para comunicar eficacia y seguridad a clínicos, pacientes y pagadores.

El estudio de Cribbs y col. analizó precisamente esta cuestión mediante una revisión de todas las nuevas entidades moleculares (NMEs) y medicamentos biológicos (BLAs) con designación huérfana aprobados por la FDA entre 2018 y 2024. El objetivo era doble: evaluar las tendencias recientes en la incorporación de PROMs en comparación con el periodo 2002–2017 y, por primera vez, cuantificar la presencia de ClinROMs en la documentación técnica. De las 207 aprobaciones analizadas, solo el 13,5% incluyeron algún PROM y el 10,1% incorporaron al menos un ClinROM; únicamente el 5,3% contenían ambos tipos de instrumentos. Aunque estas cifras mostraron un leve aumento respecto al periodo previo (8,3% de PROMs entre 2002 y 2017), los autores subrayaron que su uso sigue siendo extraordinariamente bajo.

Los ensayos que sustentaron estas aprobaciones fueron, en su mayoría, aleatorizados, multicéntricos, con varios grupos de tratamiento y comparador placebo, lo que indicó que la escasa presencia de PROMs o ClinROMs no se explicaba por limitaciones metodológicas extremas del diseño. Las áreas terapéuticas donde más se utilizaron fueron neurología, inmunología y oncología, y la mayoría de MMHH contaron con alguna vía acelerada de evaluación (Priority Review, Fast Track o Breakthrough Therapy), aunque ninguno obtuvo una aprobación acelerada apoyado en estos instrumentos.

Resumen (cont.)

En relación con los PROMs, se identificaron 29 instrumentos, de los cuales 21 eran únicos. Predominaron los PROMs específicos de la enfermedad rara, aunque coexistieron con herramientas genéricas o diseñadas ad hoc para el estudio. El dominio más frecuente fue la medición de síntomas, más que funcionamiento o calidad de vida. Un hallazgo relevante fue que más del 60% de los PROMs incluidos tenían estatus de variable primaria, lo que supuso un incremento respecto al 53,8% del periodo previo y sugirió una mayor disposición de los desarrolladores a situarlos en posiciones de mayor relevancia regulatoria. Además, la gran mayoría contaba con al menos una referencia publicada de validación.

Respecto a los ClinROMs, se identificaron 31 instrumentos (23 únicos), también mayoritariamente específicos de la enfermedad rara y centrados en resultados sintomáticos. En este caso, su integración como variable primaria fue incluso mayor (76,2%), y con frecuencia coexistían con PROMs dentro del mismo ensayo, a veces como co-primarios. Los análisis estadísticos revelaron asociaciones significativas entre tipo de instrumento y categoría de variable, lo que sugirió patrones estructurales en la selección de estas medidas.

Los autores reflexionaron en el artículo sobre las causas de esta baja adopción, pese al creciente énfasis regulatorio en la incorporación de la perspectiva del paciente. Entre los factores se incluyeron: dificultades para desarrollar y validar instrumentos en poblaciones pequeñas; ausencia de precedentes regulatorios claros; preferencia histórica por variables tradicionales; y presión temporal en el desarrollo de MMHH. A todos ellos, se añadió el hecho de que los regímenes reguladores acelerados parecen no utilizar PROMs o ClinROMs como evidencia principal, lo que limita su impacto real en el proceso de aprobación.

El artículo concluyó que la inclusión de PROMs y ClinROMs en la información técnica de MMHH sigue siendo excepcional, a pesar de su potencial para reflejar mejor el beneficio clínico percibido por los pacientes y para apoyar decisiones de valor en entornos clínicos y de reembolso. Para avanzar hacia un modelo verdaderamente centrado en el paciente, los autores propusieron reforzar la colaboración entre industria, pacientes y reguladores, así como desarrollar instrumentos más específicos, validados y adaptados a la realidad de las EERR. Mayor integración de estas medidas podría contribuir a decisiones reguladoras más sólidas, evaluaciones de valor más informadas y una comunicación más transparente del beneficio terapéutico.

Comentario

El artículo de Cribbs y col. ofrece una fotografía clara —y en cierto modo incómoda— de la realidad: en pleno auge del “patient-centricity”, la presencia de medidas centradas en el paciente en los MMHH aprobados por la FDA sigue siendo excepcional. Solo un 13,5% de los MMHH de los últimos siete años incluyen algún PROM, y apenas un 10% incorporan un ClinROM. Resulta difícil conciliar estos datos con la intensa narrativa institucional que, desde la PFDD de la FDA hasta las iniciativas globales de IRDiRC, insiste en situar la voz del paciente en el centro del desarrollo de medicamentos.

Desde una perspectiva regulatoria, la desconexión es evidente. En un contexto donde las agencias —y también los pagadores— reclaman evidencia de beneficio clínico significativo, especialmente en EERR con graves incertidumbres, la ausencia sistemática de indicadores que capten síntomas, funcionamiento y calidad de vida del paciente es preocupante. Paradójicamente, muchos de los medicamentos analizados sí accedieron a vías rápidas de evaluación, y sin embargo ninguno obtuvo aprobación acelerada sustentado en variables centradas en el paciente. El resultado es un sistema que exige innovación metodológica, pero al mismo tiempo premia la adherencia a variables tradicionales.

Esto no es un matiz técnico: tiene implicaciones directas sobre valor, precio y acceso. Los pagadores europeos —y la CIPM en España no es una excepción— solicitan cada vez más evidencia que permita juzgar beneficio clínico real (no solo cambios en marcadores indirectos). Sin PROMs validados y sin ClinROMs robustos, aumenta la incertidumbre en los expedientes y se hace más difícil justificar decisiones de financiación. En la práctica, esto se traduce en retrasos, precios condicionados o incluso negativos, a menudo en enfermedades donde no hay alternativas.

Pero la dimensión asistencial es igualmente relevante. En EERR, donde la progresión clínica suele ser heterogénea y profundamente individual, las variables que importan al paciente rara vez son capturadas adecuadamente con escalas tradicionales. Las decisiones compartidas entre clínico y paciente —la base moderna de la práctica clínica— requieren información fiable sobre cómo el tratamiento modifica síntomas cotidianos, funcionamiento y calidad de vida. Sin PROMs ni ClinROMs integrados y comunicados en las fichas técnicas, el clínico tiene menos herramientas para orientar al paciente sobre expectativas reales.

Comentario (cont.)

La pregunta entonces es: ¿por qué seguimos sin medir lo que realmente importa? El artículo señala los motivos más habituales: dificultades de validación, poblaciones pequeñas, falta de precedentes regulatorios, tiempos de desarrollo comprimidos. Pero quizá el problema sea más profundo: el sistema todavía está diseñado para priorizar variables “duras”, aunque a menudo sean irrelevantes para el paciente. Las compañías prefieren minimizar riesgos regulatorios y optan por escalas genéricas o por evitar instrumentos que, si no son aceptados por la agencia, pueden comprometer el desarrollo. Por su parte, el regulador a menudo valora más la consistencia metodológica que la relevancia clínica individual.

Superar esta inercia exige un cambio estructural. Primero, co-desarrollo temprano entre pacientes, industria y reguladores, para acordar instrumentos aceptables antes de iniciar el ensayo clínico pivotal. Segundo, un esfuerzo decidido por validar PROMs y ClinROMs específicos de EERR, evitando la dependencia de herramientas genéricas que capturan poco. Tercero, incentivos regulatorios claros para quienes integren variables centradas en el paciente de forma rigurosa. Y, finalmente, un compromiso real por parte de los pagadores para reconocer este tipo de evidencia en las decisiones de acceso.

La evidencia presentada recuerda que todavía estamos lejos de una auténtica medicina centrada en la persona. Incluir la voz del paciente en el desarrollo de MMHH no es un gesto estético: es una necesidad científica, regulatoria y asistencial. Sin ella, seguiremos aprobando medicamentos sin entender completamente qué cambian —o qué no cambian— en la vida de quienes más los necesitan.