
APROBACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS

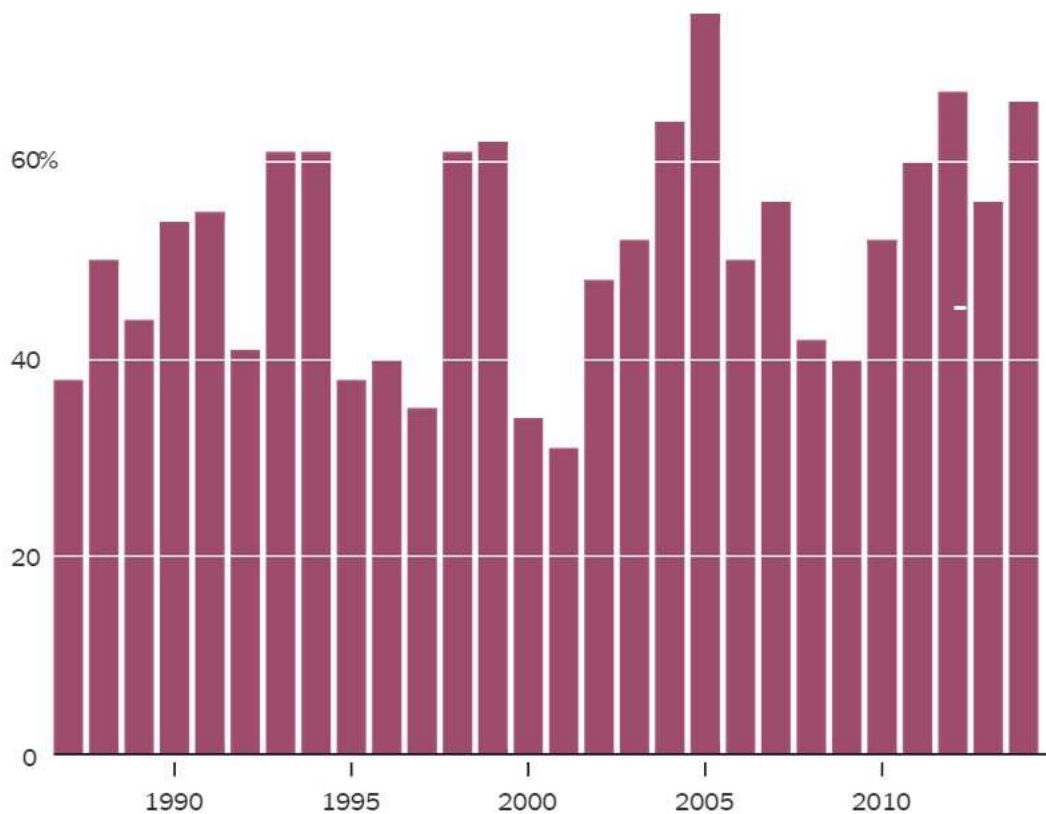


Gráfico de: The New England Journal of Medicine (Aaron Kesselheim y Jonahan Darrow)

Durante las últimas décadas, la legislación de Estados Unidos ha implementado diversos procedimientos con el fin de acelerar la autorización de medicamentos que se consideraban de importancia vital. Durante el mes de abril (2015), el Congreso (incluido en el [Capitolio](#)) ha añadido una nueva opción a las alternativas ya existentes.

Aun cuando estos programas se desarrollaron para acelerar la aprobación de medicamentos de inusual trascendencia, la [Food and Drug Administration](#) (FDA) ha mostrado que la mayoría de los nuevos fármacos se aprovechan de alguno de los programas de autorización acelerada para sortear trabas burocráticas. De hecho, durante los últimos años, la tercera parte de los medicamentos aprobados por la FDA lo han sido utilizando alguno de estos programas de aprobación rápida.

Los procedimientos de autorización acelerada de nuevos medicamentos son menos exigentes en la demostración de eficacia y seguridad. Surgieron con objeto de no demorar el uso de medicamentos para los que no existían alternativas terapéuticas, o para situaciones en las que cualquier retraso en su autorización comprometía la vida de los pacientes afectados. Esta circunstancia debería considerarse una excepción; y ahora la excepcionalidad se ha convertido prácticamente en norma.

La modificación legislativa más reciente fue desarrollada en 2012, denominada [*Breakthrough Therapies Designation*](#). Siguiendo este programa se autorizó [*sofosbuvir*](#) (*Sovaldi*®) contra la hepatitis C genotipo-1. De los 41 medicamentos autorizados durante el año 2014 en Estados Unidos, nueve lo han sido mediante el *Breakthrough Therapies Designation*. En la actualidad, 80 potenciales fármacos se hallan en lista de espera de esta vía rápida de autorización. En este procedimiento los ensayos clínicos solo precisan un reducido número de pacientes, bastándose con la demostración de que el medicamento modifica favorablemente un marcador biológico de la enfermedad, tal como un mejor resultado en un parámetro clínico o bioquímico. Esta exigencia es menos compleja, y mucho menos costosa, que la demostración de una mejoría estadísticamente significativa en aspectos como la sintomatología o la supervivencia. A título de ejemplo, un nuevo fármaco antidiabético oral puede autorizarse solo con la sola evidencia de una disminución estadísticamente significativa de la *hemoglobina glucosilada* (marcador de la diabetes). Algunos ejemplos de medicamentos autorizados mediante la *Breakthrough Therapies Designation* han sido: *Mekinist*® ([*trametinib*](#)) y *Tafinlar*® ([*dabrafenib*](#)) para el tratamiento del melanoma no extirpable, ambos en el año 2013; *Imbruvica*® ([*ibrutinib*](#)) para la leucemia linfocítica crónica y un linfoma de células B no-*Hodgkin* de rápida progresión, en el año 2014; y *Zykadia*® ([*ceritinib*](#)) para el cáncer pulmonar de células no-pequeñas, los dos en el año 2014. Los marcadores biológicos usados a modo de “end-point” con estos medicamentos han sido: MEK-1 y MEK-2 [[*Mitogen-Extracellular-Kinases*](#)] (en el caso de *trametinib*); [*BRAF*](#) (para *dabrafenib*); «[*tirosin-quinasa de Bruton*](#)» (en el caso de *ibrutinib*); y, ALK [[*Anaplastic Lymphoma Kinase*](#)] (cuya actividad es inhibida por *ceritinib*).

El primer programa de autorización acelerada se creó a finales de la década de 1980, bajo la denominación [Fast Track Designation](#), para la aprobación por vía de urgencia de los medicamentos contra la infección por VIH, una prioridad absoluta en aquellos años. Además de los primeros antirretrovirales, la *Fast Track Designation* se ha usado para autorizar medicamentos contra enfermedades para las que no existía tratamiento farmacológico. Siguiendo este protocolo, la FDA trabaja conjuntamente con el fabricante en aspectos como el diseño de los ensayos clínicos. La información se evalúa conforme está disponible (*rolling review*) en lugar de realizar un estudio del dossier completo. Entre los años 2008 y 2013, 66 fármacos se han autorizado siguiendo este procedimiento.

Otros programas son: *Priority Review*, y *Accelerated Approval Programme*.

En el [Priority Review](#) se incluyen fármacos a los que se les presupone una mejora sobre la terapia ya existente para enfermedades con compromiso vital. La FDA se otorga un plazo de un semestre para resolver las solicitudes presentadas mediante la *Priority Review*. Un total de 86 medicamentos han sido aprobados por la FDA durante el lustro 2008 a 2013.

El [Accelerated Approval Programme](#), que guarda cierto solapamiento con el *Breakthrough Therapies*, se instauró en la década de 1990 para estimular la investigación de tratamientos destinados a enfermedades prevalentes con opciones farmacológicas de eficacia muy limitada. Este procedimiento se fundamenta en la subrogación del punto final de estudios clínicos en un parámetro clínico (vg presión arterial) o bioquímico (vg recuento de linfocitos CD4+). Este procedimiento de autorización se valida mediante los ensayos clínicos fase IV (post-comercialización). Desde su introducción alrededor de 90 medicamentos se han autorizado siguiendo este procedimiento, prácticamente la tercera parte de los nuevos fármacos antineoplásicos y antirretrovirales.

Existe así mismo la [Orphan Drug Act](#)¹ aprobada en el año 1983 como estímulo a los laboratorios para la investigación de tratamientos para las llamadas [Enfermedades Raras](#). Esta Ley validaba los resultados de estudios clínicos que incluían un

¹ En un sentido legal, *Act* y *Law* no difieren excesivamente. *Law* es un conjunto de regulaciones cuya finalidad es proteger la comunidad. *Act* es un proyecto constitucional aprobado por el Congreso (Capitolio) que, una vez ratificado por el Presidente, se convierte en *Law* (Ley).

reducido número de pacientes, a la vez que concedía derechos de exclusividad ventajosos. Esta ley se hizo muy popular en el ámbito farmacéutico, siendo ahora muy utilizada para desarrollar fármacos para alteraciones genéticas muy infrecuentes; así como para la comercialización de muy costosos tratamientos contra cánceres en subgrupos reducidos de pacientes. Un medicamento de estas características aprobado el año pasado, 2014, fue [Keytruda®](#) ([pembrolizumab](#)), de [Merck](#), para el tratamiento del [melanoma metastásico](#).

La última, y más reciente, modificación legislativa es la [21th Century Cures Act](#), dirigida a mejorar la innovación médica y los procedimientos de aprobación de fármacos y dispositivos médicos.

En un primer borrador (anteproyecto de Ley) se dejaba a los laboratorios promocionar sus medicamentos para indicaciones que no habían sido autorizadas de manera expresa, una práctica formalmente no autorizada, pero habitual en la relación entre la industria farmacéutica y los prescriptores; así como prolongar el tiempo de vigencia de la protección de patentes. Ambas circunstancias no se han tenido en cuenta en el texto final. Por el contrario, otros aspectos, tales como la aprobación de nuevos antibióticos para patologías que afectan a grupos limitados de pacientes, se han incluido en la [21th Century Cures Act](#).

El uso cada vez más frecuente de estos programas de aprobación acelerada de medicamentos no se ha de considerar como una práctica poco edificante de la industria farmacéutica. Es la FDA quien establece los requisitos para poder adherirse a alguno de estos programas. Sucede que la industria farmacéutica está cambiando sus prioridades hacia la investigación de medicamentos para grupos especiales de pacientes por la creciente dificultad y los elevados costes asociados con la investigación de medicamentos dirigidos a tratar enfermedades de elevada prevalencia.

Zaragoza, a 6 de mayo de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza