



Artículo especial

Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos?



Adaptive authorization: A new way for the early access of new drugs?

Rafael Dal-Ré^{a,*} y Xavier Carné^b

^aInvestigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC), Centro de Excelencia Internacional, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^bServicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2014

Aceptado el 17 de junio de 2014

On-line el 12 de octubre de 2014

Introducción

Quizás el reto más importante que tiene la sociedad en relación con los nuevos medicamentos es la de ser capaz de desarrollarlos con rapidez –lo que facilitará su pronta puesta a disposición de clínicos y pacientes– sin menoscabar la confianza en su seguridad clínica¹. El momento adecuado para autorizar la comercialización de un medicamento debería ser el que ni demorara innecesariamente su acceso a los pacientes, ya que puede suponerles una ventaja relevante de salud, ni tampoco los expusiera a un balance de beneficios y riesgos todavía demasiado incierto. Las decisiones que nuestro entorno regulador (*European Medicines Agency* [EMA], «Agencia Europea del Medicamento»); Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]) toma, lo hace con un cuerpo limitado de datos y, por lo tanto, siempre asumiendo un determinado nivel de incertidumbre. Parece, sin embargo, que las decisiones tomadas hasta la fecha son, además de transparentes, razonablemente correctas^{2–4}, aunque hay casos recientes de retirada de medicamentos o limitación importante de su uso, como ocurrió con rofecoxib y rosiglitazona^{5,6}. En relación con la rapidez con que un nuevo medicamento se comercializa, hay quienes sostienen que la situación es mejorable, y por eso ha surgido desde hace unos años una idea –la autorización progresiva (AP)⁷, también conocida como autorización adaptativa o escalonada– que puede llegar a suponer un cambio importante en cómo la sociedad en su conjunto entiende la manera de regular el acceso

a algunos nuevos medicamentos. La definición de la AP se recoge en la [tabla 1](#).

Cómo llega a comercializarse un medicamento en la actualidad

El recorrido desde que se inicia la investigación clínica con un medicamento hasta que está disponible para su utilización en la práctica clínica real es complejo y largo. El papel de las agencias de regulación de medicamentos consiste en dar garantía pública de que los medicamentos comercializados cumplen con determinados estándares de calidad, eficacia y seguridad. Actualmente, esta misión se concreta en una serie de actividades, de las que la más importante es la decisión de autorizar la comercialización de un medicamento en una indicación y una población determinadas a partir de los datos que le ha proporcionado la compañía fabricante. La evaluación de los datos clínicos, mayoritariamente, procedentes de ensayos clínicos (EC) controlados, es la parte crítica de la evaluación. El desarrollo clínico del medicamento se ha descrito en fases (1, 2 y 3) correlativas, de forma que, en general, no se empieza una hasta que la anterior no ha sido concluida con éxito. El desarrollo clínico de un nuevo medicamento dura una media de 6,4 años⁹, a los que hay que añadir el año (mediana) que tardan las agencias de regulación en autorizarlo¹⁰. Cuando la agencia de regulación autoriza su comercialización, hay otro proceso que debe cumplirse antes de que esté disponible para su prescripción: la decisión sobre precio, reembolso y sus condiciones de uso, si el medicamento se incluye en el Sistema Nacional de Salud (SNS). En España, este proceso puede llegar a tardar hasta 2 años tras la autorización técnica por parte de la AEMPS. Para esta decisión, se tiene en cuenta la relación coste-efectividad del nuevo medicamento frente a las alternativas terapéuticas existentes. En algunos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Rafael.dalre@fuam.uam.es (R. Dal-Ré).

Tabla 1

Autorización progresiva^a: definición propuesta por la Agencia Europea de Medicamentos

La autorización progresiva puede definirse como una aproximación prospectiva, planeada y flexible para comercializar medicamentos. Se inicia con la autorización de una indicación (muy probablemente una indicación «nicho») para un medicamento. Mediante fases repetidas de recogida de pruebas y autorizaciones adaptativas sucesivas sobre la indicación inicial autorizada y los usos terapéuticos potenciales futuros del medicamento, la autorización progresiva busca maximizar el impacto positivo de los nuevos medicamentos en la salud pública mediante el equilibrio entre el acceso temprano del medicamento para los pacientes y la necesidad de proporcionar la información adecuada que se va obteniendo sobre beneficios y riesgos

Fuente: *European Medicines Agency*¹⁸.

^a También conocida como autorización adaptativa o escalonada. La Agencia Europea de Medicamentos utiliza el término *adaptive licensing*.

países, las agencias de evaluación de tecnologías (sanitarias) (AET) –por ejemplo, NICE en el Reino Unido e IQWiG en Alemania–, recomiendan o no, tras la evaluación de la relación coste-efectividad, su uso para el SNS.

Autorización progresiva: cuál debe ser el marco de actuación

En la actualidad, hasta que el nuevo medicamento alcanza el mercado, la única forma que un paciente tiene para ser tratado con él es su inclusión en un EC o mediante un uso compasivo¹¹. Las agencias de regulación cuentan en la actualidad con sistemas que permiten la comercialización rápida de ciertos medicamentos para pacientes sin tratamientos disponibles: la «autorización de comercialización condicional» y la «aprobación acelerada» de las agencias europea –EMA– y estadounidense –*Food and Drug Administration* (FDA)–, respectivamente. La AP pretende que los pacientes tengan acceso al nuevo medicamento tras una autorización inicial que se iría refinando con el tiempo, algo que sería posible aplicando las regulaciones vigentes para la EMA y la FDA¹². El marco general de la AP debería fundamentarse en los 4 pilares descritos por De Jong et al.¹³ (tabla 2).

Parece obvio que, dado que la AP supondrá que habrá más incertidumbre en la relación beneficio-riesgo que cuando se comercializa un nuevo medicamento con el modelo tradicional, las agencias de regulación deberán comunicar todas las decisiones que tomen de forma que la opinión pública esté puntualmente informada. Esto es de suma importancia, habida cuenta de que en la actualidad gran parte de la población cree, equivocadamente, que las agencias de regulación solo autorizan nuevos medicamentos que son muy eficaces y que carecen de efectos adversos graves²⁴.

Es evidente que la AP supondrá un nuevo desafío también para la toma de decisiones sobre financiación y precio-reembolso. No parece tener mucho sentido que la regulación y las decisiones de acceso a medicamentos estén desconectadas. El sentido común dicta que el desarrollo de los nuevos medicamentos no solo tenga en cuenta la demostración de su eficacia y seguridad, sino que vaya encaminada a demostrar su valor añadido respecto a las alternativas disponibles y, por tanto, a facilitar la decisión del SNS y los ciudadanos a pagar por ello. La consecución de este doble objetivo exige mejoras en la regulación del desarrollo de medicamentos ahora existente, que bien podría empezar a producirse de forma reglada en la AP. Pero también exige una puesta en común de los actores en el proceso: industria biofarmacéutica, agencias de regulación y financiadores (el SNS en España). Este es un proceso no exento de dificultades, dado que si bien la autorización de comercialización tiende a ser cada vez más global, las decisiones sobre financiación y reembolso son de índole nacional y, a veces, incluso de ámbito local. Por tanto, es

imprescindible conocer los criterios y necesidades del financiador en la discusión sobre los planes de desarrollo clínico. Piénsese que, por ejemplo, en menos de la mitad de las evaluaciones de fármacos oncológicos llevadas a cabo por el NICE, este recomendó su uso en el SNS británico, tal y como había sido aprobado por la agencia de regulación británica²⁵.

Qué sabemos de la autorización progresiva

La EMA ha puesto en marcha un proyecto piloto para que las compañías que lo deseen presenten de forma prospectiva los planes de desarrollo clínico de nuevos productos en las fases tempranas de su desarrollo clínico (durante, o incluso antes, de la fase 2)⁸. En las discusiones de este programa, se pretende que participen no solo la compañía interesada y la EMA, sino también los SNS, las asociaciones de pacientes y las sociedades científicas⁸. En el próximo futuro asistiremos a los primeros pasos de la AP en Europa.

Hay, sin embargo, un antecedente que lleva tiempo trabajando en la AP, el *New Drug Development Paradigms* (NEWDIGS)²⁶. Esta es una iniciativa del Centro para la Innovación Biomédica del *Massachusetts Institute of Technology* (EE. UU.), que comenzó en 2010 y en el que están representadas las agencias de regulación (EMA, FDA y otras), las AET, compañías farmacéuticas, pacientes, proveedores e investigadores académicos²⁷. El proyecto ha evaluado 12 productos, presentados por 9 compañías diferentes, de los que solo 2 se entienden son realmente candidatos a una AP²⁷. Mientras, un análisis teórico de 3 medicamentos (para melanoma, esclerosis múltiple y obesidad) ha mostrado que la AP presenta claras ventajas para las compañías, las agencias reguladoras y los pacientes, hay que destacar que en este estudio no se consideró a los financiadores²⁸.

Los aspectos conflictivos de la autorización progresiva

Mientras unos autores plantean la AP para cualquier tipo de medicamento⁷, otros la limitan a aquellos dirigidos a necesidades médicas no resueltas (*unmet medical needs*)¹⁶. Entendemos, como la EMA en su programa piloto⁸, que la AP debe orientarse a problemas de salud no resueltos, entre los que sin duda habrá muchas enfermedades de baja prevalencia.

Aunque en los últimos años la EMA y la FDA, de manera creciente, solicitan estudios posautorización a las compañías biofarmacéuticas, lo cierto es que el esfuerzo más importante en relación con el desarrollo clínico se sigue haciendo antes de la comercialización del medicamento. Con la AP esto no debería ser así, puesto que el proceso de comercialización se llevaría a cabo de una forma más controlada y graduada. No solo los reguladores, sino, sobre todo, los médicos y los pacientes, deberán estar dispuestos a que la incertidumbre de la relación beneficio-riesgo sea mayor que en la actualidad, y se vaya poco a poco reduciendo conforme se acumulan más datos⁷. Esto, a su vez, será criticado por los que entiendan que comercializar un medicamento en condiciones de mayor incertidumbre no es otra cosa que reducir las exigencias y los estándares actuales¹⁶. La AP supone aceptar que hay mucho que aprender del medicamento ya comercializado, sobre todo de su perfil de seguridad, lo que comportará la necesidad de un mejor manejo de las reacciones adversas. En este sentido, la sociedad debe decidir si la legislación actual es adecuada para abordar la resolución de los eventuales litigios derivados de la aparición de reacciones adversas graves en la práctica clínica tras una AP. Se ha propuesto que una vez comercializado el medicamento, quizás se deberá informar a los pacientes mediante hojas de información específicas, a través de un proceso que implique la obtención de un consentimiento informado, lo que, a

Tabla 2

Pilares básicos que deben sustentar la autorización progresiva

Pilares básicos ¹³	Cómo llevarlos a cabo
Optimización de la generación de datos y requerimientos	Uso de las «guías científicas» de la EMA ¹⁴ adaptadas a la autorización progresiva Ensayos clínicos: uso de diseños adaptativos ¹⁵ Recogida de datos controlados tras la autorización del medicamento bajo condiciones restringidas ¹⁶ Compartir datos entre las compañías biofarmacéuticas y los investigadores ^{17,18}
Claridad en el proceso de toma de decisiones sobre riesgos y beneficios	Desarrollo de métodos innovadores para evaluar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos con múltiples criterios de seguridad y eficacia ¹⁹ Uso de métodos de simulación y modelización de ensayos clínicos ¹⁶
Existencia de diálogo entre las partes implicadas	Comunicación transparente de las decisiones de las agencias de regulación a la opinión pública Rediseño del procedimiento de asesoría a las compañías biofarmacéuticas por las agencias de regulación ²⁰ Presencia de los pacientes en las deliberaciones para tener en consideración sus preferencias ^{13,21}
Tener en cuenta los requerimientos de las AET	Colaboración más estrecha entre la EMA y la FDA ¹⁶ Los planes de desarrollo clínico deben ser consensuados entre las agencias de regulación y las AET La EMA ha establecido un procedimiento conjunto de asesoría científica con las AET en varios países europeos ^{22,23}

AET: agencia de evaluación de tecnologías (sanitarias); EMA: European Medicines Agency (agencia de regulación europea); FDA: Food and Drug Administration (agencia de regulación estadounidense).

priori, debería permitir una disminución de los eventuales litigios por problemas de seguridad⁷.

En el período inmediatamente posterior a la comercialización debería haber una restricción del uso del nuevo medicamento, como ya ocurre en la actualidad en ciertos «planes de gestión de riesgos»²⁹. Un proceso como el descrito deberá ser aceptado por los prescriptores y por los pacientes. El objetivo sería que solo los pacientes a los que va dirigido el medicamento lo reciban, evitando su uso en condiciones diferentes de las de la ficha técnica (*off-label*),⁷ sin menoscabo de los compromisos deontológicos del médico con los intereses del paciente³⁰.

Las compañías biofarmacéuticas deberán comprometerse a realizar y concluir estudios poscomercialización en tiempo y forma –algo que en la actualidad no siempre ocurre³¹–, hasta que se obtengan los datos que se hayan acordado con las agencias reguladoras y las AET. El proceso de AP deberá endurecer las reglas que ayuden a evitar este tipo de incumplimientos. En todo caso, hay que reconocer que los estudios pos-AP ya no tendrán que ser siempre EC controlados –y, desde luego, no frente a placebo–, pudiendo ser muy útiles, además de los EC pragmáticos, los estudios observacionales y los datos procedentes de registros. La comercialización temprana probablemente conlleve una menor disponibilidad de pacientes para participar en todo tipo de EC. Por otra parte, también se obtendrá conocimiento científico sobre los efectos de los medicamentos en estudios imbricados en la propia asistencia médica habitual.

Hay quienes se preguntan si las compañías biofarmacéuticas estarán suficientemente motivadas para entrar con decisión en la AP, que supone, como se ha visto, un cambio radical de las reglas del juego¹⁶. Pronto se verá en el programa piloto de la EMA. Lo cierto es que desde el empresariado europeo se están proponiendo pasos que faciliten la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos, y la transición a la AP³².

Conclusiones

Es probable, por tanto, que a partir de 2014 vayamos a asistir al nacimiento de otra manera de evaluar y autorizar nuevos medicamentos en la Unión Europea. Es de esperar que la implantación de la AP sea lenta, prudente y progresiva, y que se comunique adecuadamente a la opinión pública. Ya hay quienes están planteando su puesta en práctica en determinados casos³³. Hay que reconocer que es probable que aparezcan sorpresas desagradables, como ya ocurre en la actualidad con las autorizaciones rápidas³⁴. Todos los implicados, y especialmente los pacientes y los SNS, deben participar en su desarrollo, poniendo en práctica soluciones imaginativas que solventen los múltiples problemas que irán apareciendo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: A mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:818–26.
- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002;287:2215–20.
- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA*. 2008;300:1887–96.
- Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vreeh RL, Leufkens HG. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: A cohort study. *Drug Saf*. 2010;33:127–37.
- Topol EJ. Failing the public health—Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004;351:1707–9.
- Pouwels KB, van Grootheest K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? *Int J Risk Saf Med*. 2012;24:73–80.
- Eichler HG, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL, et al. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:426–37.
- European Medicines Agency. Senior Medical Officer. Pilot project on adaptive licensing. EMA/254350/2012. 19 March 2014 [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf
- Kaitini KI, DiMasi JA. Pharmaceutical innovation in the 21st century: New drug approvals in the first decade, 2000–2009. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:183–8.
- Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Braunstein JB, Krumholz HM, Ross JS. Regulatory review of novel therapeutics—Comparison of three regulatory agencies. *N Engl J Med*. 2012;366:2284–93.
- Montero D, Vargas E, de la Cruz C, Andrés-Trelles F. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:427–32.
- Oye K, Baird LG, Chia A, Hocking S, Hutt PB, Lee D, et al. Legal foundations of adaptive licensing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:309–11.
- De Jong JP, Grobbee DE, Flamion B, Forda SR, Leufkens HG. Appropriate evidence for adaptive marketing authorization. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:647–8.
- European Medicines Agency. Clinical efficacy and safety guidelines [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp
- Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, editors. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 241–68 [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2/163982/cnt/dD10/_/_/92th/05-Luces-y-sombras-en-la-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica.html
- Ehmann F, Papaluca Amati M, Salmonson T, Posch M, Vamvakas S, Hemmings R, et al. Gatekeepers and enablers: how drug regulators respond to a challenging and changing environment by moving toward a proactive attitude. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93:425–32.
- Pharma firms pool and share cancer trial data. *Nature Rev Drug Discov*. 2014;13:323.
- McCarthy M. US website is launched to share cancer trial data. *BMJ*. 2014;348:g2742.

19. European Medicines Agency. Benefit-risk methodology project [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000314.jsp
20. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9
21. Britten N, Denford S, Stein K. Involving patients in drug licensing decisions. *BMJ*. 2013;347:f4329.
22. Elvidge S. EMA's parallel advice workshop bridges regulatory and reimbursement divide. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:8.
23. EUnethTA [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.eunetha.eu/>
24. Schwartz LM, Woloshin S. Communicating uncertainties about prescription drugs to the public: A national randomized trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1463–8.
25. Cohen J, Looney W. What is the value of oncology medicines? *Nat Biotechnol*. 2010;28:1160–3.
26. MIT. Center fo Biomedical Innovation (CBI). NEW Drug Development ParaDIGmS (NEWDIGS) [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: <http://cbi.mit.edu/research-overview/newdigshomepage/>
27. Baird L, Hirsch G. Adaptive licensing: Creating a safe haven for discussions. *Scrip Regul Affairs*. 2013:10–11.
28. Baird LG, Trusheim MR, Eichler HG, Berndt ER, Hirsch G. Comparison of stakeholders metrics for traditional and adaptive development and licensing approaches to drug development. *Ther Innov Regul Sci*. 2013;47:474–83.
29. European Medicines Agency. Risk-management plans [consultado 1 de Jun 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp
30. Asociación Médica Mundial. Declaración de Lisboa de la AMM sobre los Derechos del Paciente. Santiago, Chile. Octubre 2005 [consultado 1 Jun 2014]. <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/l4/index.html>
31. Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. *JAMA*. 2013;310:202–4.
32. Forda SR, Bergström R, Chlebus M, Barker R, Andersen PH. Priorities for improving drug research, development and regulation. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:247–8.
33. Rustomjee R, Lockhart S, Shea J, Fourie PB, Hindle Z, Steel G, et al. Novel licensure pathways for expeditious introduction of new tuberculosis vaccines: A discussion of the adaptive licensure concept. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94:178–82.
34. Prasad V, Mailankody S. The accelerated approval of oncology drugs: Lessons from ponatinib. *JAMA*. 2014;311:353–4.