

Asociaciones de pacientes y autorización de nuevos fármacos en Estados Unidos. El caso del eteplirseno para la distrofia muscular de Duchenne

Rafael Dal-Ré, Adolfo López de Munain, Carmen Ayuso

Introducción. En 2016, la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) estadounidense autorizó la comercialización del eteplirseno para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Este hecho ha sido muy controvertido, por cuanto la autorización se produjo tras una evaluación negativa por parte del comité asesor de la FDA y de sus propios técnicos. Fue la directora del Centro de Investigación y Evaluación de Fármacos quien autorizó el medicamento, decisión que no revocó el director de la FDA.

Objetivo. Informar sobre los acontecimientos más relevantes que han conducido a la autorización del eteplirseno por la FDA.

Desarrollo. En el artículo se exponen pormenorizadamente los hechos relevantes que acontecieron durante el desarrollo clínico y la evaluación reguladora del eteplirseno siguiendo la vía de la 'autorización acelerada'. Se comentan las razones por las que los técnicos de la FDA entienden que este medicamento no ha mostrado producir beneficio clínico, la actitud de las asociaciones de pacientes y las exigencias postautorización que la FDA ha impuesto a la compañía propietaria del medicamento. Por último, se reflexiona sobre la situación en que quedan los pacientes españoles una vez que el eteplirseno está comercializado en Estados Unidos.

Conclusiones. Este caso, único en la historia de autorización de medicamentos en el mundo occidental, pone de manifiesto las dificultades que las regulaciones actuales de autorización acelerada de nuevos medicamentos pueden tener en la interpretación de datos del desarrollo clínico, cuando éstos son escasos y de poca calidad, y cuando se trata de enfermedades raras sin terapias disponibles.

Palabras clave. Asociaciones de pacientes. Autorización acelerada. Distrofia muscular de Duchenne. Enfermedades raras. Eteplirseno. Medicamentos huérfanos.

Introducción

La historia del desarrollo clínico del eteplirseno para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y su autorización de comercialización por la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) estadounidense es muy controvertida. De su importancia da fe el hecho de que dos de las revistas más importantes del grupo Nature se ocupasen del tema en un mismo editorial [1,2]. Este caso probablemente marcará un antes y un después en la autorización de medicamentos para enfermedades graves y mortales sin tratamientos disponibles. A lo largo de este artículo se relatarán los hechos más significativos, se pondrá de manifiesto cómo la regulación permite que a partir de unos mismos datos se den interpretaciones opuestas, y se reflexionará sobre la situación en la que quedan los pacientes con esta devastadora enfermedad en Estados Unidos y en Europa.

Antecedentes

La enfermedad y su tratamiento

La DMD es una enfermedad neuromuscular rara, progresiva y usualmente mortal que se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X, con una prevalencia de 5 de cada 100.000 varones [3]. La DMD está causada por distintas mutaciones en el gen de la distrofina que, o bien alterando la pauta de lectura del gen o por un codón de parada prematuro, provocan la ausencia de la proteína [4] –esencial para mantener la integridad de la membrana de la célula muscular– y dan lugar a un progresivo deterioro muscular [5]. Los pacientes suelen ser diagnosticados antes de cumplir los 4 años de vida, van perdiendo su capacidad de marcha –suelen precisar silla de ruedas a los 12 años–, más tarde requieren ventilación asistida y fallecen en la tercera década de vida por insuficiencia respiratoria o cardíaca [6].

Unidad de Neuromuscular; Servicio de Neurología; Hospital Universitario Donostia-Instituto Biodonostia; San Sebastián (A. López de Munain). Departamento de Neurociencias; Universidad del País Vasco; San Sebastián (A. López de Munain). Unidad de Epidemiología (R. Dal-Ré); Departamento de Genética Médica (C. Ayuso); Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz; Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; Universidad Autónoma de Madrid; Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED (A. López de Munain); Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (C. Ayuso); Instituto de Salud Carlos III; Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Rafael Dal-Ré. Unidad de Epidemiología. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. E-28040 Madrid.

E-mail:

rfdalre@gmail.com

Declaración de intereses:

R.D.R. recibió honorarios por una conferencia sobre medicamentos huérfanos (Fundación Ciencias de la Salud; GSK). A.L.M. ha recibido honorarios de PTC por conferencias y organizar reuniones, de Sanofi/Genzyme por la participación en estudios sobre enfermedad de Pompe, y del Instituto Roche por redactar informes sobre medicina personalizada. C.A. recibió honorarios por un informe sobre datos genómicos en clínica para el Instituto Roche y tiene un convenio con Sanofi/Genzyme sobre estudios genéticos en enfermedades raras.

Agradecimientos:

A la Dra. V. Arechavala Gomez, por la revisión crítica del artículo.

Aceptado tras revisión externa: 10.07.17.

Tabla I. Estrategias terapéuticas que han dado lugar a medicamentos autorizados para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y número de pacientes susceptibles de tratamiento.

Las mutaciones causantes de DMD alteran de forma muy grave la función de la proteína distrofina o impiden su producción. Entre estas últimas se encuentran las que alteran la pauta de lectura del gen, como muchas de las deleciones de uno o varios exones, y las que producen un codón de parada prematuro (mutaciones sin sentido o *nonsense*)

Estrategias terapéuticas dirigidas a pacientes con mutaciones diferentes:

Administración de oligonucleótidos antisentido que producen el salto del exón 51 (*exon-skipping*) al unirse al exón 51 del pre-ARN de la distrofina, restituyendo la pauta de lectura del gen, y dando lugar a la producción de una proteína más corta, pero funcionalmente similar a la distrofina natural

- Medicamento disponible (Estados Unidos, 2016): eteplirseno
- Pacientes susceptibles de tratamiento: el 14% de todos los pacientes con DMD [4]

Administración de una pequeña molécula que provoca el salto del codón de parada, es aplicable a pacientes con el otro tipo de mutaciones, puntuales del tipo sin sentido, y permite que la proteína se traduzca en su totalidad como si la mutación de parada no existiera

- Medicamento disponible (UE, 2014): atalureno
- Pacientes susceptibles de tratamiento: el 10% de todos los pacientes con DMD [4]

to permite su autorización fundamentada en variables subrogadas, siempre que éstas permitan predecir, con una ‘probabilidad razonable’, un beneficio clínico [10]. Una ley de 2012 permitió promover la innovación, establecer la designación de ‘*breakthrough therapy*’ (‘terapia revolucionaria’) y la implicación de las partes interesadas (incluyendo a los pacientes) en el proceso de evaluación [11]. Que una variable subrogada prediga un beneficio clínico con una probabilidad razonable será materia de juicio del evaluador y dependerá de la ‘plausibilidad biológica de la relación entre la enfermedad y la variable, y del efecto buscado y de las pruebas empíricas que sostienen tal relación’ [12]. Es, por tanto, una situación de difícil definición que se resolverá en última instancia por el juicio del evaluador, lo que, como se verá más adelante, resultó crítico en este caso.

Desarrollo clínico del eteplirseno

La medida de eficacia del eteplirseno (y otros medicamentos similares) fue la cuantificación de distrofina expresada en las fibras musculares de los pacientes tratados. Esta sería la variable subrogada que habría que considerar en la vía administrativa de autorización acelerada. Los evaluadores de la FDA estimaron que la ‘probabilidad razonable’ de predecir beneficio clínico se encontraría a partir de que, en las fibras musculares de los pacientes tratados, se encontrase un 10% de la distrofina de los niveles normales [13]. La variable clínica usual en la evaluación de medicamentos para el tratamiento de la DMD es la del test de la marcha de los seis minutos (distancia recorrida en ese tiempo).

El desarrollo clínico del eteplirseno en el que se fundamenta la aprobación de comercialización se limita a un ensayo de fase 2, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en 12 pacientes, en el que se ensayaron dos dosis diferentes de eteplirseno (30 y 50 mg/kg en infusión intravenosa semanal, administrada en 60 minutos), y otras 24 semanas en las que todos los pacientes recibieron eteplirseno de forma no enmascarada, al que siguió un estudio de extensión hasta completar 168 semanas. En 2013 se publicaron los resultados del ensayo y se evidenció un incremento de alrededor del 50% de fibras que contenían distrofina en las biopsias musculares con respecto a los valores basales pretratamiento y resultados positivos en el test de la marcha [14]. El inmenso interés que estos resultados suscitaban en investigadores, pacientes y familiares no se vio confirmado unos años más tarde. En efecto, los resulta-

Cómo citar este artículo:

Dal-Ré R, López de Munain A, Ayuso C. Asociaciones de pacientes y autorización de nuevos fármacos en Estados Unidos. El caso del eteplirseno para la distrofia muscular de Duchenne. Rev Neurol 2017; 65: 373-80.

© 2017 Revista de Neurología

En la tabla I se resumen las estrategias terapéuticas que han dado lugar a medicamentos comercializados. Hasta la autorización del eteplirseno no existía un tratamiento etiológico para la DMD disponible en Estados Unidos; sólo se disponía de tratamientos sintomáticos y medidas paliativas (Tabla II) [7,8]. En 2016, la FDA tomó dos decisiones clave relativas a tratamientos etiológicos de la DMD. En enero, la FDA rechazó la aprobación del drisaperseno, un medicamento con un mecanismo de acción similar al eteplirseno, por no poder establecerse ni su seguridad ni su eficacia. En febrero, la FDA rechazó revisar el dossier de registro del atalureno, que había recibido una autorización condicional por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en agosto de 2014. El desarrollo clínico de estos dos medicamentos incluyó ensayos comparativos con placebo con pocos centenares de participantes [6]. Ninguno de los medicamentos ensayados o autorizados hasta ahora supone la cura de la DMD. El eteplirseno está indicado en unos 2.000-2.500 pacientes de DMD en Estados Unidos [9].

Regulación aplicable

En Estados Unidos existe desde 1992 la ‘autorización acelerada’ de nuevos medicamentos para el tratamiento de trastornos graves o que ponen en peligro la vida del paciente. Esta vía administrativa de revisión del dossier de registro del medicamen-

dos del ensayo se fundamentaban en una prueba de inmunohistoquímica que sólo evaluaba cualitativamente la presencia de distrofina en las fibras musculares y el porcentaje de éstas que resultaban positivas para la tinción comparada con la obtenida en valores basales, mientras que un análisis *Western blot* cuantitativo realizado en 11 de los 12 pacientes 3-3,5 años después mostró un incremento medio real de sólo el 0,9% respecto de los niveles normales de distrofina, muy lejos de la cantidad que podría predecir beneficio clínico [9]. Una inspección de la FDA en 2014 al hospital que realizó este ensayo de fase 2 evidenció que los procedimientos analíticos eran los habituales de un centro de investigación académica, pero no eran adecuados para un ensayo que pretende ser fundamental para la toma de decisiones reguladoras. De hecho, tres expertos convocados por la FDA que reanalizaron los estudios inmunohistoquímicos de forma ciega desacreditaron por completo los resultados de este ensayo, hasta el punto de que Unger y Califf, director de la FDA, solicitaron que el artículo fuese corregido o retractado con urgencia [15].

Los resultados del estudio de extensión durante unos tres años se compararon con 11 pacientes italianos y belgas que actuaron como controles históricos y que, en consecuencia, no habían recibido tratamiento específico frente a la DMD. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con eteplirseno tuvieron una tasa de declinación en la capacidad de marcha menor que los no tratados [16].

Por último, en septiembre de 2014 se inició en Estados Unidos un ensayo en fase 3 (denominado PROMOVI), no enmascarado, no aleatorizado, durante 48 semanas (seguido de una extensión hasta completar 96 semanas), en el que 80 pacientes recibirían eteplirseno (30 mg/kg/semana, infusión intravenosa), y un grupo control (sin tratamiento) de otros 80 pacientes de DMD con mutaciones genéticas no susceptibles del salto del exón 51, que se espera que concluya en mayo de 2019 [17].

Proceso de evaluación del eteplirseno

Informe inicial de evaluación

El equipo de la FDA que evaluó el eteplirseno, liderado por Farkas, emitió un informe negativo [18]. En él se dudaba de la fiabilidad de los datos del ensayo en fase 2 y de que el fármaco fuese eficaz. Farkas abandonó la FDA un tiempo después, sin que se sepa si este hecho tuvo relación con la evaluación del eteplirseno [19]. Para Califf, parece fue-

Tabla II. Tratamientos sintomáticos actuales de la distrofia muscular de Duchenne [7,8]. El cuidado multidisciplinar (médico, quirúrgico y rehabilitador) ha conseguido enlentecer la progresión de la enfermedad.

Glucocorticoesteroides: prednisona o deflazacort; inicio a los 3-6 años de vida. Supervisión durante años para la prevención y tratamiento de los efectos secundarios (p.ej. hipertensión, ganancia de peso, osteoporosis, cataratas)
Fisioterapia, para la prevención de contracturas
Cirugía (retracción de los tendones aquileos, <i>genu recurvatum</i> , pie equinovaro, flexo de rodilla/cadera) y ortesis para prolongación de la marcha
Monitorización de las deformidades de la columna vertebral para corsés o cirugía para curvaturas superiores a 30-40°
Control de la disminución de la función pulmonar (p. ej., soporte ventilatorio no invasivo para paliar la hipoventilación)
Prevención de las infecciones respiratorias (vacunación, fisioterapia respiratoria, dispositivo de limpieza de la vía aérea mediante el estímulo de la tos)
Tratamiento sintomático de las arritmias y de la cardiomiopatía dilatada (p. ej., β -bloqueantes, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)

ra de dudas que la pobre calidad de muchas de las biopsias musculares, la falta de un ensayo fiable para medir la producción de distrofina y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y adecuadamente controlados, incluyendo un estudio de escalada de dosis, dieron lugar a un programa de desarrollo clínico muy deficiente [13], y todo a pesar de que la FDA requirió a Sarepta Therapeutics, propietaria del fármaco, una muestra más grande de pacientes y controles [20]. Es importante señalar que la FDA entiende que dosis mucho más elevadas a las ensayadas podrían ser beneficiosas [13].

Reunión del comité asesor

Como es preceptivo, después de que los técnicos de la FDA hubiesen estudiado el dossier de registro del medicamento, tuvo lugar el 25 de abril de 2016 una sesión pública con el Comité Asesor de Medicamentos del Sistema Nervioso Central y Periférico de la FDA, en donde se revisaron los datos clave del desarrollo clínico del eteplirseno. Tras más de cuatro horas de reunión, el comité emitió su votación: respecto de la eficacia clínica del medicamento en la DMD, siete votos en contra, tres a favor y tres abstenciones; y respecto de si producía suficiente distrofina como para alcanzar una 'probabilidad razonable' de predecir un beneficio clínico, siete votos en contra y seis a favor [9].

La FDA, en vez de tomar la decisión con rapidez, solicitó datos adicionales de 13 pacientes que habían alcanzado las 48 semanas de tratamiento en el

Tabla III. Eteplirseno: evaluación de la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) estadounidense. Puntos de acuerdo y desacuerdo entre los evaluadores del eteplirseno (modificado de [13]).

Participantes de la FDA en la evaluación del eteplirseno:

Luciana Borio, presidenta del Comité de Revisión del Proceso de Disputas Científicas
 Robert Califf, director (comisionado)
 John Jenkins, director de la Oficina de Nuevos Fármacos, CDER
 Ellis Unger, director de la Oficina de Evaluación I, Oficina de Nuevos Fármacos, CDER.
 Responsable de evaluar el eteplirseno
 Janet Woodcock, directora del CDER

Puntos de acuerdo:

Los datos preclínicos sostienen el desarrollo clínico del eteplirseno. La documentación muestra la producción de la proteína de forma dependiente de la dosis en primates
 Los defectos en el diseño y realización de los ensayos clínicos hacen que sea imposible utilizar muchos de los datos como pruebas fiables en la toma de decisiones de los reguladores
 A pesar de los defectos en el desarrollo clínico, la FDA acepta que el eteplirseno produce incrementos medibles de distrofina, aunque la cantidad es pequeña comparada con las expectativas producidas en el inicio de los ensayos clínicos
 De los dos ensayos incluidos en la evaluación, Unger entiende que sólo en uno de ellos se ha evidenciado la producción de distrofina (PROMOVI^a), mientras que Woodcock sostiene que la producción de distrofina es patente en ambos ensayos (el de fase 2 y PROMOVI)

Punto en desacuerdo: si la cantidad de distrofina es suficiente para poder predecir un beneficio clínico con una 'probabilidad razonable'

Partidarios de no autorizar el eteplirseno:

- Unger y Borio concluyen que los niveles de distrofina producidos son insuficientes (requieren la producción de distrofina del 10% de lo normal)
- Unger entiende que los resultados de los ensayos clínicos son 'inadecuados para sostener la conclusión de que hay alguna relación entre los niveles medidos de distrofina y la mejoría funcional'
- Borio y Jenkins están de acuerdo con las conclusiones de Unger

Partidaria de autorizar eteplirseno:

Woodcock sostiene que:

- Cumpliendo la regulación de la FDA, y otorgándose la máxima flexibilidad posible, el tratamiento con eteplirseno puede predecir un beneficio clínico con una 'probabilidad razonable'
- Hay muchas incertidumbres sobre la extrapolación de los niveles de una variable subrogada al beneficio clínico, cuando tal variable no ha sido probada, en un contexto de naturaleza multidimensional
- No encuentra base racional para identificar un límite mínimo de niveles de distrofina producidos, que predigan el beneficio clínico con una 'probabilidad razonable'

CDER: Centro de Investigación y Evaluación de Fármacos de la FDA. ^a PROMOVI es un ensayo en fase 3, todavía en marcha, que se espera que concluya en mayo de 2019 [17].

ensayo clínico en fase 3 (PROMOVI) que estaba en marcha. Además, requirió realizar estudios de *Western blot* en las biopsias de esos pacientes, con resultados muy desalentadores: nivel medio de distrofina del 0,2%-0,3% de lo normal [9].

Una disputa formal infrecuente en la FDA

La FDA autorizó el eteplirseno para el tratamiento de la DMD el 19 de septiembre de 2016. Pero ¿cómo autorizó un medicamento tras una evaluación negativa del comité asesor y con unos datos posteriores poco favorables? La historia muestra un profundo desacuerdo entre los evaluadores de la docu-

mentación (Unger y Jenkins), partidarios de rechazar la autorización, y quien tomó la decisión de autorizar su comercialización, Woodcock, directora del Centro de Investigación y Evaluación de Fármacos (CDER). Unger apeló al Comité de Revisión del Proceso de Disputas Científicas de la FDA la decisión de Woodcock. Boro, presidenta de este comité, dio la razón a Unger y trasladó la apelación al director de la FDA, Califf. Este hizo público el memorándum que dirigió a estos tres funcionarios, en el que les comunicaba que, por falta de conocimiento específico en el tema, decidía inhibirse y delegaba su decisión a la de Woodcock, es decir, autorizar la comercialización del eteplirseno [13].

En el memorándum, Califf hace un resumen detallado de todo lo acontecido y señala cuáles son los puntos de acuerdo y de desacuerdo de los defensores de ambas posturas (Tabla III). El problema crítico derivaba de la interpretación que se hizo de la regulación, en concreto de si los datos de la variable subrogada (niveles de distrofina producidos) predicen, con una 'probabilidad razonable', un beneficio clínico.

Hay que señalar que el Comité de Revisión del Proceso de Disputas Científicas, según la apelación de Unger, trasladó a Califf su preocupación sobre la actitud tomada por Woodcock en el proceso de evaluación. En concreto, se señalaba que Woodcock se había involucrado de forma intensa en los primeros pasos de la evaluación y en la preparación y en la participación del comité asesor de abril; que había decidido autorizar el medicamento en mayo, antes de que el equipo de revisión hubiese concluido su trabajo; y que había redactado el memorándum con la decisión definitiva antes de que Unger hubiese emitido su decisión definitiva. Sin embargo, Califf concluyó que Woodcock había actuado de forma correcta según su estilo de dirección, y que la aparición reciente en la FDA del concepto de 'desarrollo de fármacos centrados en el paciente' [11] produjo una gran interacción con la comunidad de pacientes y familiares de DMD. Acabó concluyendo que Woodcock no se había desviado de sus responsabilidades como directora del Centro de Investigación y Evaluación de Fármacos y que no había 'sucumbido a la presión de la comunidad de pacientes, la opinión pública, la prensa u otros' [13].

Autorización de comercialización del eteplirseno

En la carta de autorización de comercialización del eteplirseno, la FDA obliga a Sarepta a llevar a cabo una serie de actividades y de estudios (en animales y en humanos) (Tabla IV) [21].

Papel de las asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes han estado implicadas no sólo en el proceso de evaluación del eteplirseno, sino también en su desarrollo clínico. Así, tres asociaciones han contribuido económicamente a la realización del ensayo clínico en fase 2 [22]. Además, durante la fase de evaluación, la presión de los familiares de los pacientes fue de tal naturaleza que Unger, en su apelación al Comité de Revisión del Proceso de Disputas Científicas, se refirió a ellas como ‘presiones políticas e incluso intimidación’ –p. ej., tres senadores republicanos solicitaron la aprobación del eteplirseno a la FDA [23]–. Unger mencionó también que recibieron miles de correos electrónicos y que algunos eran ‘abusivos’ [24]. Si bien esto no influyó en la opinión de Unger, hay quienes no piensan lo mismo en relación con Woodcock, a la que se le atribuye la idea de que sin autorizaciones como el eteplirseno ‘los pacientes abandonarían toda esperanza de aprobación de este tipo de fármacos y podrían caer en la automedicación’ [24].

Las asociaciones de pacientes también tuvieron un papel relevante durante la evaluación del eteplirseno. Hay que destacar su participación en la reunión del comité asesor de abril de 2016 al que asistieron más de 1.000 personas, muchas de ellas miembros de asociaciones y familiares de pacientes. A esta reunión acudieron pacientes, algunos en sillas de ruedas. De las 52 presentaciones del público asistente, 51 solicitaron la aprobación del eteplirseno [9]. Hubo intervenciones muy emotivas, como la de Billy Ellsworth, paciente de 15 años de edad, que se dirigió al comité con estas palabras: ‘Voy a vencer esta odiosa enfermedad, pero necesito su ayuda. Así que, por favor, ayúdenme y a mis amigos y hagan lo correcto. Por favor, FDA, no me dejen morir tempranamente’ [25].

Tras la autorización de comercialización, la Sra. Miller, de la asociación de pacientes CureDuchenne, expresó su satisfacción y señaló que esperaba que éste sea ‘un nuevo paradigma para la FDA donde realmente miren a los pacientes y no sólo a los números en un papel’ [22].

Situación actual en Estados Unidos

Situación de Sarepta Therapeutics

Desde la autorización del eteplirseno en Estados Unidos, se han producido una serie de acontecimientos que merece la pena mencionar. Sarepta anunció que el tratamiento anual costaría entre 270.000 y 360.000

Tabla IV. Compromiso clave de investigación clínica y en la promoción del eteplirseno que Sarepta Therapeutics adquiere con la aprobación del medicamento en Estados Unidos [21].

Realizar un ensayo clínico para verificar el beneficio clínico del eteplirseno:

Deberá ser un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, y de dos años de duración, en pacientes con presencia confirmada de la mutación del gen *DMD* que sea susceptible del salto del exón 51. Los dos grupos de tratamiento recibirán eteplirseno en las dosis aprobadas (30 mg/kg/semana, infusión intravenosa) o una ‘dosis significativamente mayor como, por ejemplo, 30 mg/kg/día’. El ensayo deberá estar concluido en noviembre de 2020. Si el eteplirseno no demuestra su eficacia, la autorización de comercialización podrá ser revocada (pero es probable que las asociaciones de pacientes lucharán para oponerse) [1,2].

Sarepta deberá enviar a la Agencia de Medicamentos y Alimentos para su revisión todos los materiales promocionales (incluyendo los anuncios) que se vayan a utilizar en el lanzamiento del eteplirseno, y todos los materiales promocionales poslanzamiento.

euros por paciente, precio que no parece exagerado a Miller [26]. Sin embargo, teniendo en cuenta que este fármaco no cura la DMD, tan sólo parece que podría retrasar su evolución, el coste por paciente es muy considerable, pues se administraría durante años o de por vida, si se tolera bien. Así, Anthem, una compañía aseguradora americana, anunció que no va a financiar este fármaco [1,2]. Mientras, el precio de la acción de Sarepta subió cerca del 100% tras la aprobación, aunque ha vuelto a caer y en diciembre se situó en valores similares a los de antes de la aprobación [27].

Situación del ensayo clínico en marcha y del ensayo poscomercialización

Desde el punto de vista científico, la situación puede complicarse. Así, la continuidad del ensayo en fase 3 (PROMOVI), que compara 80 pacientes que reciben eteplirseno con otros 80 que no reciben tratamiento, puede verse afectada porque los pacientes deben ser informados de que el medicamento se encuentra comercializado y deben reconsentir para continuar en el ensayo [28]. Puede haber pacientes y padres que decidan abandonar prematuramente el ensayo. Esto parece improbable, pues el precio del medicamento hará que las aseguradoras aconsejen a padres y pacientes seguir en el ensayo: pero no deja de ser una posibilidad.

Otra cosa muy distinta es lo que puede pasar con el reclutamiento del ensayo poscomercialización que la FDA ha obligado a realizar a Sarepta, comparando dos dosis de eteplirseno, la autorizada (infusión semanal) frente a la experimental (infusión diaria según sugerencia de la FDA) [21]. El coste del tratamiento durante dos años (540.000-720.000 euros) es una razón de peso para querer participar en el

ensayo. Pero otra puede desanimar a muchos pacientes: requerirá una infusión intravenosa durante 60 minutos. Como el ensayo será con doble enmascaramiento, a todos los pacientes se les tendrá que administrar diariamente una infusión intravenosa –con eteplirseno o con placebo (suero salino)–, una carga considerable para pacientes y familias. La posibilidad de tener acceso al tratamiento semanal puede hacer que muchos pacientes rechacen participar en el ensayo.

Si PROMOVI se realiza en el calendario previsto, los datos estarán disponibles en mayo de 2019 [17], poco después de que se haya completado el reclutamiento del ensayo poscomercialización, que se pretende que ocurra en noviembre de 2018 [21]. Podrían ocurrir dos circunstancias, que PROMOVI demostrase que el eteplirseno en dosis de 30 mg/kg/semana es eficaz (y seguro) frente a no tratamiento (ensayo positivo) o, por el contrario, que no lo demostrase (ensayo negativo o no concluyente). Con ambos resultados, la continuidad del ensayo poscomercialización podrá estar en peligro. Así, si PROMOVI resulta ser positivo, ¿qué razón tendrán los pacientes para seguir recibiendo esa dosis y además otras seis infusiones cada semana de placebo en el ensayo poscomercialización? Sólo queda la razón del coste –y la altruista de querer ayudar a la ciencia a averiguar la dosis más adecuada para futuros pacientes–. Pero si PROMOVI resulta ser negativo o no concluyente, ¿qué razón tendrán los pacientes que están recibiendo la dosis semanal de eteplirseno para continuar en el ensayo, pues recibirían infusiones diarias de placebo o de un medicamento que no es mejor que no tratamiento? No hay que olvidar que, en ambos casos –ensayo positivo o negativo–, los pacientes tienen que reconsentir tras ser adecuadamente informados de los resultados de PROMOVI.

Desarrollo de nuevos medicamentos para la DMD y otras enfermedades

Unger y Borio manifestaron que autorizar el eteplirseno con un dossier de registro tan deficiente supondría reducir el nivel de exigencia reguladora de la FDA y que esto podría sentar un precedente para futuros medicamentos [13]. Es correcto que manifiesten esta preocupación, pues otras compañías pueden plantearse replicar la estrategia de Sarepta y, tras conseguir el apoyo de las asociaciones de pacientes –muchas de las cuales reciben ayuda financiera de las propias compañías farmacéuticas [29]–, enviar a la FDA un dossier de registro de un nuevo medicamento con datos de muy pocos pacientes y solicitar su revisión por la vía de la autori-

zación acelerada. En otras palabras, se estaría desincentivando la realización de desarrollos clínicos de medicamentos con ensayos aleatorizados que incluyesen un número suficiente de pacientes que permitiesen evaluaciones reguladoras adecuadas [9]. Califf [13], por su parte, insistió que el caso del eteplirseno no será un precedente de lo que ocurrirá en futuras autorizaciones aceleradas. No todo el mundo lo ve así. Zuckerman, presidente del Centro Nacional de Investigación en Salud de Estados Unidos, considera al caso del eteplirseno como un peligroso precedente, mientras que Public Citizen, una poderosa asociación estadounidense de consumidores, entiende que ‘la decisión es muy desafortunada y demuestra que el liderazgo de la FDA ha cedido ante presiones políticas’ [23].

Situación reguladora en Europa

Como se ha comentado, en 2014 la Unión Europea autorizó el ataluren de forma condicional, lo que exige a la compañía propietaria presentar datos adicionales a la EMA de forma periódica. Además, en mayo de 2016, la compañía propietaria de idebenona, indicada para todos los pacientes de DMD, ha enviado a la EMA el dossier de registro para su evaluación [6].

Desde hace unos años se ha establecido en la Unión Europea un diálogo entre las asociaciones de pacientes, la industria, los investigadores y los reguladores que, entre otras cosas, busca el desarrollo de variables de eficacia moleculares y funcionales de la DMD [7]. Además, la EMA publicó en 2016 una guía de desarrollo clínico de medicamentos para la DMD [30]. En ella se establece el uso de placebo para medicamentos con mecanismos de acción innovadores, en ensayos clínicos que deberían prolongarse durante un mínimo de seis meses o de un año para demostrar su eficacia, con un período de seguimiento adicional de un año [30]. Desde diciembre de 2016, la EMA está evaluando el dossier de registro del eteplirseno; desde la solicitud inicial, Sarepta ha considerado la opción de una autorización condicional [31].

Durante el proceso de evaluación del eteplirseno en la EMA, el fármaco podría administrarse a los pacientes en España a través del uso compasivo [32]. Pero con una dudosa eficacia –la propia compañía admite que no se ha establecido un beneficio clínico, y así se lo ha comunicado a las asociaciones de pacientes [31]– y al precio que se factura, ¿sería razonable administrarlo a los pacientes en los que estuviese indicado?

Bibliografía

1. Railroading at the FDA. *Nature Med* 2016; 22: 1193.
2. Railroading at the FDA. *Nature Biotechnol* 2016; 34: 1078.
3. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 482-91.
4. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREATNMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015; 36: 395-402.
5. Kole R, Krieg AM. Exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Advance Drug Deliv Rev* 2015; 87: 104-7.
6. Sheridan C. Duchenne muscular dystrophy drugs at the crossroads, as never. *Nat Biotechnol* 2016; 34: 675-6.
7. Straub V, Balabanov P, Bushby K, Ensini M, Goemans N, De Luca A, et al. Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol* 2016; 15: 882-90.
8. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management; part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77-93, 177-89.
9. Kesselheim AS, Avorn J. Approving a problematic muscular Dystrophy drug: implications for FDA policy. *JAMA* 2016; 316: 2357-8.
10. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. New FDA breakthrough-drug category – implications for patients. *N Engl J Med* 2014; 370: 1252-8. [Errata in: *N Engl J Med* 2014; 371: 94.]
11. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). URL: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDASIA/ucm20027187.htm>.
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry expedited programs for serious conditions – drugs and biologics. May 2014. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>.
13. Califf RM. Scientific dispute regarding accelerated approval of Sarepta Therapeutics' Eteplirsén (NDA 206499) – commissioner's decision. September 16, 2016. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206488_summary%20review_Redacted.pdf.
14. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013; 74: 637-47.
15. Unger EF, Califf RM. Regarding 'Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy'. *Ann Neurol* 2017; 81: 162-4.
16. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, et al. Longitudinal effect of eteplirsén versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016; 79: 257-71.
17. Sarepta Therapeutics. Confirmatory study of eteplirsén in DMD patients (PROMOVI). NCT02255552. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552?term=NCT02255552&rank=1>.
18. FDA briefing document. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting. NDA 206488. Eteplirsén. 25 April 2016. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM497063.pdf>.
19. Silverman E. FDA confirms that critic of Sarepta drug has left the agency. *STAT*. 14 September 2016. URL: <https://www.statnews.com/pharmatol/2016/09/14/fda-sarepta-farkas-duchenne/>.
20. Solomon M. The FDA's controversial Duchenne drug approval and the moral impulse to rescue. *Health Affairs blog*. 25 October 2016. URL: <http://healthaffairs.org/blog/2016/10/25/the-fdas-controversial-duchenne-drug-approval-and-the-moral-impulse-to-rescue/>.
21. Woodcock J. Department of Health and Human Services. FDA. Accelerated approval. NDA 206488. Ref. ID 3987286. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appleter/2016/206488Orig1s000ltr.pdf.
22. Weisman R. FDA approves Sarepta's disputed drug, overruling staff and advisers. *The Boston Globe*. 20 September 2016. URL: <http://www.healthynology.com/health-news/fda-approves-sareptas-disputed-drug-overruling-staff-and-advisers-the-boston-globe/>.
23. Extance A. FDA's first Duchenne drug approval reveals schism. *The Royal Society of Chemistry*. 21 September 2016. URL: <https://www.chemistryworld.com/news/fdas-first-duchenne-drug-approval-reveals-schism/1017440.article>.
24. Harris R. Controversy continues over muscular dystrophy drug, despite FDA approval. *Shots. Health Nwes from NPR*. URL: <http://www.npr.org/sections/health-shots/2016/09/24/495174472/controversy-continues-over-muscular-dystrophy-drug-despite-fda-approval>.
25. Garde D. Did the FDA set 'a dangerous precedent' with its latest drug approval? *STAT*. 19 September 2016. URL: <https://www.statnews.com/pharmatol/2016/09/19/fda-sarepta-precedent/>.
26. Silverman E. Sarepta to charge \$300K for Duchenne drug. 'We tried to be reasonable,' CEO says. *STAT*. 14 September 2016. URL: <https://www.statnews.com/pharmatol/2016/09/19/sarepta-duchenne-drug-prices/>.
27. Gráfico de valores de Sarepta Therapeutics Inc. Nasdaq. 27 December 2016. URL: <http://www.nasdaq.com/es/symbol/srpt/stock-chart>.
28. Dal-Ré R, Avendaño C, Gil-Aguado A, Gracia D, Caplan AL. When should re-consent of subjects participating in a clinical trial be requested? A case-oriented algorithm to assist in the decision-making process. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 788-93.
29. Rose SL, Highland J, Karafa MT, Joffe S. Patient advocacy organizations, industry funding, and conflicts of interest. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 344-50.
30. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. EMA/CHMP/236981/2011, Corr. 1. 17 December 2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199239.pdf.
31. Asociación Duchenne Parent Project España. Sarepta Therapeutics anuncia la validación de la AEM, de la solicitud de autorización de comercialización del eteplirsén para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne susceptible al salto con exón 51. 20 Diciembre 2106. URL: <https://www.duchenne-spain.org/blog/sarepta-therapeutics-anuncia-la-validacion-de-la-aem-de-la-solicitud-de-autorizacion-de-comercializacion-de-eteplirsén-para-el-tratamiento-de-la-distrofia-muscular-de-duchenne-susceptible-al-salto-co/>.
32. Montero D, Vargas E, Cruz CL, De Andrés-Trelles F. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 427-32.

Patients organizations and new drug approval in the US. Eteplirsén and Duchenne muscular dystrophy case

Introduction. In 2016 the US Food and Drug Administration (FDA) granted the marketing authorization for eteplirsén for Duchenne muscular dystrophy. This has been a very controversial decision since it happened after a negative assessment from both the Advisory Committee and the technical FDA evaluation team. The FDA's Center for Drug Evaluation and

Research (CDER) director was who ultimately approved the product, while the FDA Commissioner did not overrule that decision.

Aim. To report about the most relevant events regarding the approval of eteplirsen by the US FDA.

Development. All relevant facts that occurred during the clinical development and evaluation phase following 'accelerated approval' procedure of eteplirsen are discussed in detail. The technical FDA evaluation team reasons supporting that the drug has not proven clinical benefit, the attitude of patient advocacy groups and the post-approval FDA requirements to the marketing authorization holder are discussed. Finally, we reflect on what is the situation Spanish patients face once eteplirsen is on the US market.

Conclusions. This is a unique case in the history of drug authorizations in western countries, that shows the difficulties that current regulations on accelerated approval of new medicines could have when interpreting scarce and low quality clinical development data, when dealing with rare diseases with no available therapies.

Key words. Accelerated approval. Duchenne muscular dystrophy. Eteplirsen. Orphan drugs. Patient advocacy groups. Rare diseases.