

Variables subrogadas y aprobación acelerada de medicamentos

¿Hacia la inversión de la carga de la prueba?



Bol Inf Farmacoter Navar. 2025;32 (1):1-17
<https://doi.org/10.54095/BITN20253201>



índice

[Introducción](#)

[Definiciones preliminares](#)

[Propósito de las variables subrogadas](#)

[Requisitos generales de validez de las variables subrogadas](#)

[¿Qué proponen las autoridades reguladoras?](#)

[El plus de exigencia en la estrategia alemana](#)

[Ejemplos representativos de variables subrogadas](#)

- > Infección por VIH
- > Infección por virus de la hepatitis C
- > Infección por virus SARS-CoV-2
- > Hipertensión arterial
- > Dislipemia
- > Diabetes
- > Osteoporosis
- > Enfermedad de Alzheimer
- > Cáncer

[Ataluren: el fármaco fallido que demanda una reflexión](#)

[Fármaco nocivo + acceso acelerado = protección tardía](#)

[Breve elegía del ensayo clínico](#)

[Conclusiones](#)

[Bibliografía](#)

“There is no surrogate for safety.”

ROBERT TEMPLE, MD (1999)

INTRODUCCIÓN A la hora de investigar la eficacia de los medicamentos, el protagonismo de las variables subrogadas es creciente. Son más sencillas y rápidas de obtener que las variables clínicas, pero solo se relacionan de forma indirecta con el efecto de interés. El objetivo del presente boletín es describir y reflexionar sobre las implicaciones derivadas de la adopción de variables subrogadas y estrategias de aprobación acelerada en la evaluación de medicamentos. **MÉTODOS** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con fecha 30/04/2024 en MedLine, The Cochrane Library, webs de reguladores y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, además de otras fuentes, centrada en el término ‘variable subrogada’ [surrogate outcome]. **CONCLUSIONES** Las variables subrogadas requieren de una adecuada validación para acreditar su utilidad. No obstante, las autoridades sanitarias admiten variables con un nivel de exigencia progresivamente menor. Las aprobaciones aceleradas precisan de estudios confirmatorios que, con frecuencia, no se completan. La carga viral del VIH o la hipertensión arterial son ejemplos de variables adecuadamente validadas. Por el contrario, se identifican inconsistencias en variables empleadas en el abordaje del cáncer, demencia, osteoporosis y patologías infecciosas o cardiovasculares. El acceso prematuro a las terapias farmacológicas puede repercutir en una mayor incidencia de reacciones adversas con escaso margen para implementar estrategias de mitigación de daños. El abandono del ensayo clínico en beneficio de diseños de corte predictivo u observacional, compromete la calidad de la evidencia obtenida.

LUIS CARLOS SAIZ FERNÁNDEZ

Sección de Innovación y Organización
Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea



ACCESO ABIERTO

Introducción

El objetivo fundamental de toda intervención terapéutica es ejercer en su población diana el efecto clínicamente relevante para el que fue diseñado, al tiempo que presenta un riesgo asumible de eventos indeseables y un coste coherente con el valor real aportado. Cobra una especial importancia, por tanto, el modo en que se determina el grado de eficacia de dicha intervención, ya que afecta directamente a las decisiones "en vida real" de clínicos, pacientes y gestores sanitarios. La metodología adoptada para determinar que una intervención es eficaz nos interesa y concierne a todos.

A lo largo de la segunda mitad del siglo pasado, se consolidaron las bases de lo que hemos entendido durante mucho tiempo como la metodología más fiable para establecer vínculos de causalidad entre intervenciones y efectos. Este procedimiento se apoya en conceptos ya familiares como el de ensayo clínico, aleatorización, doble ciego, placebo o control activo. No obstante, estos elementos no son suficientes a la hora de garantizar que un tratamiento es verdaderamente útil. Para ello, debemos examinar la solidez de los criterios de eficacia, también denominadas variables de resultado, establecidos en los correspondientes estudios de investigación.

Hasta los inicios de la década de 2010, la exigencia de elevada significación clínica al plantear las variables de eficacia de un ensayo clínico con implicaciones regulatorias ha sido la norma. Es lo que se conoce como variables de resultado "duras", aquellos parámetros directamente relacionados con eventos de indudable importancia para el paciente, como la supervivencia global (SG), incidencia de infarto de miocardio, tasa de retinopatía diabética, riesgo de fractura de cadera, etc., o que estiman la calidad de vida. Con todo, en ocasiones la obtención de estos parámetros precisa de un tiempo y un coste elevados. Como consecuencia, los requerimientos regulatorios han ido variando y en la actualidad han ido ganando espacio otro tipo de variables denominadas "subrogadas", teóricamente correlacionadas con las variables duras, más sencillas y rápidas de recoger, pero sin el genuino interés clínico de las variables con impacto real sobre la población.

El presente número de BIT Navarra pretende ayudar a clarificar conceptos, contrastar ventajas e inconvenientes, describir el impacto de esta apuesta metodológica en la investigación biomédica actual y reflexionar acerca de las consecuencias presentes y futuras en la práctica clínica que pueden derivarse del profundo cambio de paradigma en que nos encontramos inmersos.

Definiciones preliminares

Existe una amplia diversidad de términos en la literatura científica que se utilizan para describir y cuantificar la medida de los efectos derivados de las intervenciones terapéuticas (marcador biológico, biomarcador, marcador subrogado, variable subrogada, variable intermedia, etc.), lo que ha generado entre ellos cierto solapamiento y ambigüedad. Con objeto de reducir esta variabilidad, el National Institutes of Health de EEUU propuso en 2001 un modelo conceptual simplificado¹ que se resume en los siguientes postulados²⁻⁷:

Variable clínica

Es el estimador que se utiliza para cuantificar directamente los resultados de verdadera trascendencia en un estudio. En el contexto de un ensayo clínico, las variables clínicas responden a preguntas relacionadas con la supervivencia de los pacientes, su mayor o menor morbilidad o su calidad de vida.

El término 'variable intermedia' se ha considerado por algunos autores como verdadera variable clínica, si bien no se aprecia un consenso definitivo a este respecto.

Biomarcador

Se trata de una característica estimada y evaluada de forma objetiva, empleada como indicador de los procesos biológicos fisiológicos, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. El biomarcador puede ser pronóstico, cuando predice el curso de enfermedad independientemente de tratamien-



tos (por ejemplo, la elevación de enzimas hepáticas), o predictivo, cuando predice la respuesta probable a un tratamiento específico (por ejemplo, la 'mutación KRAS' predictiva de la falta de actividad de cetuximab en cáncer de colon).

Variable subrogada

Es un estimador del que se espera que prediga el beneficio o daño de la terapia, sustituyendo a la variable clínica, al considerarse que la medida directa del efecto no es factible o práctica. Todas las variables subrogadas pueden considerarse biomarcadores, pero lo contrario no siempre se cumple. El efecto en una variable subrogada no tiene valor, per se, para los pacientes. El cambio en los niveles de hemoglobina glicosilada es un ejemplo de variable subrogada en el contexto del paciente diabético. En este caso, las correspondientes variables clínicas serían, entre otras, las complicaciones macro y microvasculares.

En un esquema ideal, la variable subrogada reflejaría la totalidad del efecto que el tratamiento ejerce en la variable clínica de interés⁴. Desafortunadamente, en numerosas ocasiones esta teórica relación no se traslada a la práctica.

Propósito de las variables subrogadas

La utilización de variables subrogadas en los ensayos clínicos es un fenómeno creciente. Se ha calculado que menos de la mitad de los estudios diseñados para probar la eficacia de nuevos medicamentos en los años 90 utilizaban esta herramienta mientras que, en 2017, la proporción alcanzaba ya el 60%⁸.

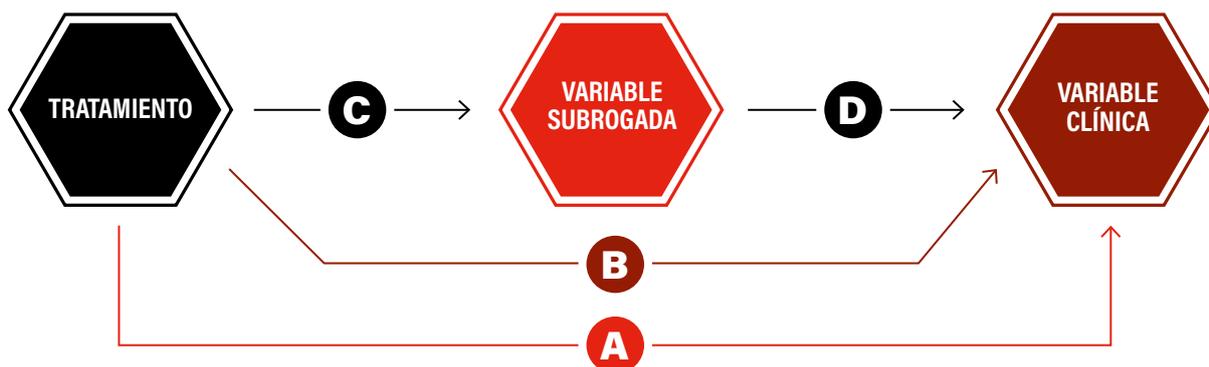
Las razones principales para este hecho son de índole práctica. Básicamente se busca reducir la duración, el coste y la complejidad de los ensayos clínicos, en aras de un acceso más rápido a las novedades terapéuticas por parte de la población y un potencial abaratamiento del precio de los medicamentos^{9,9}. Otra potencial ventaja de las variables subrogadas residiría en su capacidad para indagar en los mecanismos subyacentes a la enfermedad, especialmente en aquellas patologías de causa multifactorial. Los ensayos clínicos de fase II, pequeños y de naturaleza exploratoria, se ajustan bien a este planteamiento. Por ejemplo, la evidencia de que los fármacos hipolipemiantes enlentecían la progresión de la aterosclerosis, condujo a la posterior investigación de su efecto en variables clínicas. Finalmente, también es apreciada la cualidad de muchas variables subrogadas en la monitorización de los efectos de un tratamiento, al constituirse como una variable continua que permite visualizar pequeños cambios cuantitativos a lo largo del tiempo¹⁰. Los biomarcadores utilizados en el seguimiento del cáncer ilustran bien esta idea.

Requisitos generales de validez de las variables subrogadas

En 1989, Prentice estableció tres criterios fundamentales para establecer la validez de una variable subrogada que, con el tiempo, adquirieron el carácter de clásicos (Figura 1):

- La variable subrogada debe predecir la variable clínica (A).
- La variable subrogada debe capturar completamente el efecto del tratamiento en la variable clínica (B).
- El tratamiento debe demostrar un efecto significativo tanto en la variable subrogada (C) como en la clínica (D).

Figura 1. Criterios clásicos de validez de una variable subrogada.



De forma adicional, en este proceso también se requiere un conocimiento profundo tanto de los mecanismos causales de la enfermedad como de los mecanismos de acción de los tratamientos.

Estos criterios enfatizan la idea de que una simple correlación no es suficiente para validar una variable, siendo preciso mostrar capacidad de predicción¹¹. En particular, el tercer criterio se ha descrito como extremadamente difícil de cumplir⁵. Recientemente se ha introducido un nuevo concepto denominado 'efecto umbral' de la variable subrogada, que se puede definir como el mínimo efecto que debe ejercer el tratamiento en la variable subrogada para predecir un efecto en la variable clínica¹².

Como consecuencia de esta complejidad es posible afirmar que la validez de las variables subrogadas precisa de numerosas características (Figura 2), lo que ha motivado su adopción de forma rigurosa en escasas ocasiones¹¹.

Hay escaso consenso en la definición de una variable subrogada validada y los datos invitan a concluir que existe un limitado interés en tomar dicha validación en serio. Un análisis de 626 ensayos clínicos informó de que el 17% de los estudios utilizaron una variable principal subrogada, pero solo un tercio de ellos argumentaron a favor de su validez¹³.

En la actualidad, la validación tradicional de Prentice ha dado paso a otro enfoque más pragmático⁵ donde el protagonismo reside en consideraciones estadísticas que buscan correlaciones entre las variables subrogadas y clínicas a través de ensayos clínicos o, cuando es posible, de metanálisis. No obstante, esta estrategia presenta el riesgo de extralimitarse en sus conclusiones, ya que la estadística no puede por sí misma resolver las lagunas de un conocimiento incompleto⁹.

Una simple correlación
no es suficiente para
validar una variable
subrogada

La estadística no
puede por sí misma
resolver las lagunas
de un conocimiento
incompleto



Finalmente, la validación de una determinada variable subrogada tiene el problema añadido de que incumbe a un solo fármaco o grupo farmacológico, pero no siempre puede extenderse a cualquier terapia incluso dentro de la misma área terapéutica. Por ejemplo, en su día se validó la utilidad de la supervivencia libre de progresión (SLP) en los derivados del 5-fluorouracilo para cáncer colorrectal. Sin embargo, esto no se puede aplicar directamente a las nuevas terapias de anticuerpos monoclonales⁵.

Figura 2. Características ideales de una variable subrogada¹⁰.

✓ Fiable y reproducible	✓ Verdadera predictora del riesgo
✓ Disponible para el uso clínico	✓ Plausibilidad biológica
✓ Fácilmente cuantificable	✓ Distinción de valores normales y anormales
✓ Coste económico asumible	✓ Fácilmente monitorizable
✓ Sensible y específica	✓ Asociadas a la respuesta al tratamiento
✓ Efecto dosis-respuesta	✓ Posibilidad de establecer umbral de beneficio clínico relevante

¿Qué proponen las autoridades reguladoras?

FDA

El impulso a las variables subrogadas en el ámbito regulatorio tiene su origen al otro lado del Atlántico. La vía de autorización acelerada de medicamentos en EEUU (Accelerated Approval program) se puso en marcha en 1992 para fármacos que tenían por objetivo enfermedades graves y ha servido de modelo en Europa para posteriores estrategias similares.

En este programa, además de admitir variables subrogadas plenamente validadas, es decir, con datos clínicos que muestran que un efecto en la variable subrogada predice el efecto clínico específico, la FDA acepta también lo que denomina variable subrogada "razonablemente probable". Lo relevante es que estas variables "razonablemente probables" no acreditan los datos clínicos suficientes como para ser una verdadera variable subrogada, sino que se confía en futuros estudios post-autorización que terminarían confirmando la validez de la variable³.

El problema con esta estrategia es doble. Por un lado, a menudo los estudios confirmatorios no ven la luz. En concreto, varios análisis coinciden en estimar que solo la mitad se completan con puntualidad. Esta situación difícilmente puede mejorar cuando los reguladores ponen escaso esfuerzo en sancionar a las empresas no cumplidoras¹⁴. Por otro lado, en términos globales, el beneficio de los estudios que se realizan no es alentador. Una revisión sistemática ha concluido que solo un 10% de los fármacos aprobados mediante la vía de autorización acelerada aportan valor añadido en resultados clínicos¹⁵.

EMA

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ofrece dos vías para la autorización rápida de medicamentos cuando se estima que existe una necesidad médica no cubierta o un interés de salud pública, ambas promovidas en la primera década del siglo XXI. Se trata de la autorización condicional de comercialización (Conditional Marketing Authorisation) y la evaluación acelerada (Accelerated Assessment)¹⁶. Al igual que la FDA, admite también la utilización en los ensayos clínicos de variables subrogadas insuficientemente validadas con el compromiso de realizar estudios posteriores para su confirmación^{17,18}.

Lamentablemente, a pesar de la clara normativa institucional, las variables subrogadas raramente acreditan una adecuada validación. Un estudio publicado en 2019

A menudo los estudios confirmatorios no ven la luz y el beneficio de los realizados no es alentador

analizó las variables principales de los ensayos pivota-les de fármacos aprobados en Europa por vía acelerada entre 2011 y 2018. El 90% se aprobaron en base a variables subrogadas, pero no se identificó ningún estudio que validara estas variables. El 94% de los medicamentos que usaron variables subrogadas presentaba plausibilidad biológica y, en un 61%, la predicción de la variable clínica era "razonablemente probable". En cualquier caso, los informes públicos de evaluación (EPAR) no informaron con consistencia de las razones para escoger esas variables, validadas o no, ni se describieron en ellos las variables que necesitaban ser evaluadas en los estudios postautorización¹⁶.

En relación con lo ya mencionado, es preciso llamar la atención acerca de la preocupante estrategia europea actual en materia de autorización de medicamentos. El nuevo paradigma tiene por objetivo agilizar la comercialización de las terapias farmacológicas, asumiendo el respaldo de evidencia menos sólida que la habitual en una autorización convencional¹⁹. Se trata, en suma, de aplicar lo iniciado en los programas restringidos de aprobación acelerada al total de nuevas autorizaciones.

Esta estrategia nació hace diez años bajo el nombre de licencia adaptativa, para poco después mutar al de vías adaptativas^{20,21}. En este contexto, las variables subrogadas son un elemento esencial del nuevo sistema, ya que en ellas descansa uno de los criterios fundamentales de la evaluación de resultados. Los estudios observacionales, hoy rebautizados como estudios de vida real, están llamados a aportar el segundo pilar de la evaluación, pese a ser más proclives a manifestar distintos tipos de sesgos.

El balance riesgo-beneficio de esta acelerada desregulación es aún una incógnita, pero al menos se pueden confirmar ya varias certezas: la población accederá antes a terapias más inciertas, la industria farmacéutica



accederá antes al beneficio, los financiadores pagarán antes ¿y más? por tratamientos de difícil posicionamiento terapéutico y la farmacovigilancia tendrá dificultades para mitigar el impacto de los daños derivados de terapias rápidamente generalizadas entre la población¹⁹. Es la consagración de la inversión de la carga de la prueba, donde se asumirá la eficacia con pruebas de dudosa consistencia hasta que no se demuestre un efecto neto negativo.

El plus de exigencia en la estrategia alemana

En Alemania, tanto el financiador (G-BA) como el organismo encargado de la evaluación de las terapias (IQWiG) lideran en Europa la postura de establecer una mayor exigencia en los requisitos demandados para la financiación.

En lo que respecta a las variables subrogadas, IQWiG solo las acepta como fuente de evidencia cuando están suficientemente validadas en la población diana real, usando métodos estadísticos apropiados, y siempre que se hayan investigado en la terapia a financiar (o en terapias con similar mecanismo de acción). El objetivo es que la variable clínica, relevante para el paciente, se encuentre suficientemente explicada a través del efecto en la subrogada²².

En la práctica, el organismo alemán adopta un umbral estadístico que es preciso superar para demostrar correlación ($R \geq 0,85$ para el extremo inferior del intervalo de confianza del coeficiente de correlación) en contraposición a la mayoría de reguladores, que no emplean marcos estadísticos específicos. Por citar un ejemplo, en 2018 la FDA publicó un listado de todas las variables subrogadas que había utilizado hasta la fecha sin proporcionar información de su utilidad para predecir un beneficio clínico. En Europa la situación no es más alentadora. Un reciente estudio ha revelado que ninguna de las variables subrogadas empleadas por la EMA en procedimientos de autorización acelerada había sido evaluada de forma independiente⁸.

Ejemplos representativos de variables subrogadas

Es interesante repasar brevemente las particularidades de algunas de las variables subrogadas más habituales en la investigación y la práctica clínica, utilizadas en campos tan diversos como las patologías infecciosas, cardiovasculares, cáncer, demencia u osteoporosis.

Infección por VIH

Los primeros medicamentos autorizados en base a variables subrogadas (nivel plasmático/sanguíneo de ARN viral y recuento de linfocitos T CD4+) fueron fármacos antirretrovirales frente al virus VIH, los cuales recibieron prioridad máxima por parte del programa de autorización acelerada que EEUU puso en marcha en 1992²³.

A pesar de que la primera variable utilizada fue el recuento de células CD4+, la FDA finalmente promovió la carga de ARN viral como estimador preferente²⁴. Esto se debió a la evidencia de que la supresión viral sostenida hacía posible la retirada de profilaxis frente a enfermedades oportunistas, se correlaciona con incrementos en células CD4+ y, en el plano práctico, a la alta sensibilidad de los nuevos métodos que fueron surgiendo para detectar el ARN viral²⁵. No obstante, es preciso recordar que la validez de la variable subrogada no es independiente del contexto clínico o del grupo farmacológico evaluado. En este sentido, la carga de ARN viral presenta un valor mejor establecido en escenarios de supresión viral completa y sostenida, en comparación con aquellos donde solo se aspira a una supresión parcial o poco duradera en el tiempo^{24,25}.

La estimación de los cambios en la carga de ARN viral y las células CD4+ puede considerarse un ejemplo de variable subrogada exitosamente validada, habiéndose demostrado en ensayos clínicos de larga duración que los cambios en ARN viral o células CD4+ motivados por los antirretrovirales se acompañaban de cambios significativos en variables muy relevantes, principalmente la progresión a SIDA y la mortalidad por todas las causas²⁶⁻²⁸.

Infección por virus de la hepatitis C

Por el contrario, la variable conocida como respuesta viral sostenida (RVS), a pesar de haber sido utilizada de forma habitual en la evaluación de la infección por virus de la hepatitis C, aún requiere de una adecuada validación en ensayos clínicos. En concreto, una revisión sistemática Cochrane centrada en el efecto de los antivirales de acción directa (AAD) ha puesto de manifiesto su capacidad para reducir el número de pacientes con virus detectable en sangre. Sin embargo, los autores no identificaron suficiente evidencia a partir de ensayos clínicos como para conocer en qué medida la RVS podría vincularse con variables clínicas de largo plazo²⁹.

Las conclusiones de esta revisión han provocado una viva controversia. Algunos representantes de sociedades científicas internacionales relacionadas con las enfermedades infecciosas y hepáticas argumentan que la RVS es una variable recomendada por la FDA para el estudio de tratamientos frente a la hepatitis C y que ha demos-



trado una mejora de la inflamación y la fibrosis hepática, así como en morbi-mortalidad a partir de estudios observacionales³⁰. Por su parte, los autores de la revisión Cochrane no consideran adecuada la validación de una variable mediante estudios no experimentales y señalan que la FDA admite en ocasiones variables subrogadas formalmente no validadas²⁹. Así mismo, se ha descrito la recaída de pacientes con supresión virológica años después de alcanzar esta situación³¹. El caso del interferón, empleado con anterioridad a los AAD como tratamiento de la hepatitis C, es también un ejemplo de actividad en términos de RVS y mejora de marcadores histológicos y bioquímicos, aunque sin beneficio clínico probado de forma consistente³².

Teniendo en cuenta todo lo anterior, no debe excluirse que los AAD presenten un verdadero beneficio clínico, si bien al mismo tiempo tampoco parece prudente asumir que la RVS equivalga directamente a una cura de la enfermedad.

Infección por virus SARS-CoV-2

Los proyectos de investigación llevados a cabo con vacunas de ARNm para la Covid-19 tampoco han sido ajenos a la utilización de variables subrogadas. En concreto, la estimación de la respuesta inmune a través del nivel de títulos de anticuerpos neutralizantes fue en EEUU la base de la concesión de múltiples autorizaciones de uso de emergencia [Emergency Use Authorization (EUA)] en poblaciones especiales, como niños o adolescentes, y también en los ensayos de dosis de refuerzo. Sin embargo, esta variable no está adecuadamente validada para predecir la eficacia clínica, situación que tanto Pfizer como la propia FDA han reconocido en diversos foros³³. Dado que la normativa estadounidense exige que esta limitación debería comunicarse en las fichas técnicas de las correspondientes vacunas, un colectivo de clínicos e investigadores ha promovido recientemente una petición ciudadana para mejorar su redactado, abordando, entre otros, este importante aspecto³³.

En Europa, las vacunas de ARNm para la Covid-19 recibieron una autorización condicional de comercialización para la población ≥ 16 años en diciembre de 2020. A lo largo de 2021, (ver por ejemplo <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>), se extendió la autorización a los niños ≥ 5 años y adolescentes, así como las dosis de recuerdo en adultos y población con algún tipo de inmunodeficiencia. Estas extensiones se fundamentaron en ensayos clínicos que valoraban la respuesta inmune y la capacidad para reducir la incidencia de nuevas infecciones por SARS-CoV-2 independientemente de su gravedad. No obstante, la EMA no dudó en reconocer las limitaciones de los parámetros inmunológicos cuando, al comentar la evidencia de

la dosis de recuerdo, esperaba que “la tercera dosis [aumentara] su protección, al menos en algunos pacientes”, si bien reconocía que “no hay evidencia científica de que la capacidad de producir estos anticuerpos proteja más eficazmente frente a la Covid-19”³⁴.

Hipertensión arterial

Los primeros fármacos que se utilizaron para tratar la hipertensión (tiazidas, metildopa o hidralazina, entre otros), son anteriores a los datos clínicos que apoyan el impacto de la tensión arterial (TA) en las variables cardiovasculares. Por su parte, los posteriores estudios epidemiológicos han mostrado una relación consistente entre tensión arterial y morbi-mortalidad cardiovascular. Del mismo modo, varios ensayos clínicos controlados en las décadas de los 70 y 80 demostraron que las reducciones de la tensión arterial basadas en fármacos de distintas familias se acompañaban de beneficios clínicos. Se podría afirmar que la correlación de la variable subrogada con el objetivo clínico fue exitosa²⁴. Sin perjuicio de ello, es preciso tener en mente el específico diseño de aquellos estudios: pacientes con TA sistólicas basales > 170 mmHg, amplio uso del placebo como comparador, TA alcanzadas tras tratamiento en el rango de los 140-150 mmHg y, en ciertos estudios, énfasis en la reducción de TA diastólicas elevadas en población adulta no anciana.

La tensión arterial, junto con el nivel de colesterol sérico, han sido a lo largo de muchos años las únicas variables subrogadas admitidas en EEUU como base para la autorización de fármacos de la esfera cardiovascular⁷. No obstante, el tratamiento actual de la hipertensión ha variado mucho, tanto en los objetivos como en la población diana y los fármacos empleados. Las preguntas clínicas se centran hoy en los potenciales beneficios de tratamientos más intensivos, administrados a poblaciones con un perfil más alejado del inicialmente recomendado, desde la población normotensa a los ancianos pluripatológicos. En estas nuevas situaciones, donde el margen de beneficio se estrecha, el factor seguridad cobra más relevancia y la utilidad de la mera medición de la tensión arterial debería volver a verificarse.

Partiendo de este planteamiento, se han llevado a cabo varias revisiones Cochrane comparando el efecto de distintos objetivos de TA en variables clínicas de importancia clave³⁵. Hasta el momento, las síntesis de ensayos clínicos que comparan objetivos de TA intensivos ($< 135/85$ mmHg) con objetivos de TA estándar ($< 140/90-100$) no han arrojado beneficios clínicos netos a favor de las estrategias intensivas^{36,37}. La tensión arterial es, por tanto, un buen ejemplo de variable subrogada donde el juicio sobre su validación y utilidad depende en gran medida del contexto y umbrales considerados.



Dislipemia

Siguiendo el paralelismo con la tensión arterial, los estudios epidemiológicos también han constatado que la reducción del colesterol y el LDL-C sérico se acompaña de una disminución del riesgo de isquemia cardiaca y otros eventos vasculares mayores^{8,38}. Sin embargo, la verdadera utilidad de estos parámetros continúa arrojando importantes incertidumbres. Una reciente revisión sistemática ha evaluado el efecto de estatinas frente a placebo o terapia habitual en términos de mortalidad, ictus o infarto de miocardio, presentando una síntesis de 21 ensayos clínicos. La terapia con estatinas mostró reducciones del riesgo absoluto para la mortalidad, infarto e ictus de escasa magnitud, concretamente del 0,8% (NNT=125), 1,3% (NNT=77) y 0,4% (NNT=250), respectivamente³⁹. Al analizar la relación entre el grado de reducción de LDL-C y el de las variables clínicas no se encontró un vínculo consistente. Los ensayos clínicos con una reducción de LDL-C mayor, AURORA y CORONA, no se acompañaron de beneficio en morbi-mortalidad.

Este hallazgo es coherente con los resultados de otros ensayos clínicos desarrollados en el campo de la dislipemia. El brazo aleatorizado a evolocumab del estudio FOURIER fue capaz de reducir el nivel basal de LDL-C en más de un 30%, sin encontrarse diferencias en mortalidad⁴⁰. En esta misma línea, una revisión sistemática con 54 ensayos clínicos que analizaba los resultados de los inhibidores PCSK9 no encontró beneficio en mortalidad total o cardiovascular, a pesar de lograr disminuciones muy marcadas en el LDL-C. Otra revisión aún más amplia, agregando datos de estatinas, inhibidores PCSK9 y ezetimiba, tampoco encontró una asociación entre la magnitud de la reducción del LDL-C y la mortalidad⁴¹. El ácido nicotínico + laropirant, autorizado en Europa desde 2008, fue retirado cinco años después tras constatar-se un balance beneficio-riesgo desfavorable⁴². Finalmente fue llamativo el caso de torcetrapib, una molécula que reducía los niveles de LDL-C en un 25% e incrementaba los de HDL-C en más de un 70%, al mismo tiempo que incrementaba la mortalidad y la morbilidad cardiovascular³⁵. Su aprobación prematura en base al efecto exclusivo en variables subrogadas habría generado, muy probablemente, un grave problema de reacciones adversas en la población.

Una estrategia idónea para comprobar la utilidad de una variable subrogada es aleatorizar sujetos a grupos con distintos objetivos en la correspondiente variable subrogada, como se ha descrito en el caso de la tensión arterial, estimando el resultado de las variables clínicas para cada grupo. En el caso del LDL-C, hasta la fecha este enfoque nunca se ha plasmado en un ensayo clínico³⁵. El abordaje de la dislipemia continúa siendo un campo abonado a la controversia, también marcado por el hecho de que la gran mayoría de los ensayos clínicos están

promovidos por la industria farmacéutica y la circunstancia de que los datos individuales de los sujetos participantes están en manos de los fabricantes y un equipo investigador de la Universidad de Oxford. Hasta la fecha, no ha sido posible el acceso al análisis de estos datos por parte de investigadores externos independientes. La reciente revelación de presiones indebidas en la autorización de inclisiran en Reino Unido, supone el último capítulo de una larga historia con aún mucho futuro por delante⁴³.

Diabetes

La glucemia es considerada una importante variable subrogada, lo que lleva a su frecuente estimación en el contexto del paciente diabético. Sin embargo, su relación epidemiológica con la enfermedad cardiovascular no es lo suficientemente sólida. Se cuenta con estudios, como los ensayos ACCORD y ADVANCE, que no han conseguido reducir la mortalidad o el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores a través de la intensificación de los objetivos glucémicos, y se han conocido fármacos, como es el caso de rosiglitazona, troglitazona o muraglitazar, que han incrementado dicho riesgo a pesar de su actividad hipoglucemiante. A esto se suma el hecho de que tampoco está garantizado el beneficio de la disminución de la glucemia en la prevención del daño renal^{44,45}.

En este contexto, la estimación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que valora el promedio de la glucemia en aproximadamente los últimos tres meses, también presenta importantes debilidades en la evidencia que debería apoyar su uso. Un análisis de metarregresión con 8 estudios y más de 33.000 diabéticos tipo 2 no encontró asociación entre el descenso de HbA1c y la mortalidad, infarto de miocardio o ictus⁴⁶. Del mismo modo, una reciente revisión sistemática que ha incluido 19 ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 tampoco ha hallado pruebas que puedan apoyar la validación de la HbA1c en las variables clínicas estudiadas⁴⁷. El enfoque del manejo de la diabetes centrado en conseguir determinados niveles de glucemia merece, por tanto, una profunda revisión.

Osteoporosis

La indicación de fármacos en la preservación de la salud ósea se ha sustentado tradicionalmente en su capacidad para aumentar la densidad mineral ósea (DMO) y reducir las fracturas vertebrales morfológicas. Sin embargo, la evidencia disponible de mayor calidad no permite considerar a estos parámetros como estimaciones fiables. Por ejemplo, el fluoruro de sodio incrementaba la DMO en mayor medida que otros medicamentos, pero



también aumentaba las fracturas no vertebrales de forma muy significativa. Las guías clínicas dejaron de recomendarlo y se comprendió que una mayor densidad ósea no tiene por qué conllevar una mayor resistencia. Del mismo modo, solo un tercio de las fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente son sintomáticas. Esto motiva que variables relevantes, como la calidad de vida, no se correlacionen bien con la presencia de fracturas morfológicas y sea preferible estimar el efecto en las fracturas sintomáticas o clínicas, priorizando el interés en las fracturas de cadera⁴⁸.

Con este enfoque, se ha abordado recientemente en el Servicio Navarro de Salud un proyecto de revisión y optimización de la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. Tras el análisis de los ensayos clínicos disponibles, no se ha objetivado un beneficio en la reducción de fracturas clínicamente relevantes derivado de la instauración de los diferentes tratamientos farmacológicos disponibles frente a la opción de no tratar. En consecuencia, la instrucción 09/2024 del Director Gerente del SNS-O establece la no recomendación de terapias dirigidas a la prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes que reciben de forma crónica corticoides sistémicos a dosis de riesgo y propone reevaluar la necesidad de mantener los tratamientos, o en su caso no iniciarlos, en pacientes que reciben altas dosis de corticoide crónico. Al mismo tiempo es preciso destacar la particular carencia de información que afecta a las poblaciones con un previsible mayor riesgo de fractura (edad avanzada, fracturas previas o dosis especialmente elevadas de corticoide)⁴⁹.

Enfermedad de Alzheimer

En 2021 se produjo la, hasta ahora, última gran controversia teniendo como protagonista a una variable subrogada. La FDA decidió autorizar la comercialización de aducanumab, un anticuerpo monoclonal, para el tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer (EA) en base a su capacidad para reducir los niveles de la proteína beta-amiloide⁵⁰. La aprobación se realizó mediante el mecanismo extraordinario de autorización acelerada. Para los responsables de la FDA, la reducción de la proteína beta-amiloide se traduce en una mejora clínica de forma "razonablemente probable", teniendo en cuenta los datos juzgados como positivos procedentes de un ensayo clínico fase III y un estudio dosis-respuesta⁵¹. Por el contrario, los miembros del panel consultivo oficial que revisaron la evidencia votaron unánimemente en contra de esta decisión, percibiendo un beneficio clínico altamente incierto y subrayando la dudosa relevancia de las diferencias halladas en la variable principal estimada, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)⁵⁰.

La EMA ha mantenido hasta el momento una posición más exigente que sus homólogos estadounidenses. La guía clínica que orienta la realización de ensayos clínicos en EA en Europa reconoce que no se puede considerar a ningún biomarcador como variable subrogada validada⁵². En diciembre 2021, la EMA rechazó la comercialización de aducanumab en base a la ausencia de relevancia clínica demostrada y, después de apelar la decisión, el laboratorio fabricante retiró definitivamente la solicitud.

Un segundo anticuerpo monoclonal, lecanemab, había sido igualmente rechazado por la EMA en julio de 2024, si bien finalmente se ha autorizado tras la petición de reevaluación del fabricante⁵³. En cualquier caso, las serias limitaciones del fármaco se repiten. Su principal ensayo clínico fase III, mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de lecanemab frente a placebo de 0,45 puntos (IC95% 0,23 - 0,67) en la escala cognitiva CDR-SB establecida como variable principal⁵⁴. Sin embargo, el rango de valores clínicamente relevante que corresponde a un deterioro cognitivo de mínimo a moderado es de 1,0 a 2,5 puntos, muy por encima del cambio apreciado en el ensayo clínico⁵⁵.

Esta misma situación se reitera con el tercer candidato, donanemab⁵⁶. Si a ello se añaden las dudas planteadas en relación a potenciales reacciones adversas graves de tipo hemorrágico desencadenadas por esta familia de fármacos⁵⁷, se recomienda vivamente mantener los criterios mínimos de eficacia antes de dar el visto bueno a terapias de incierto valor clínico y un más que cierto impacto económico.



Cáncer

Si fuera necesario destacar un campo de la biomedicina donde las variables subrogadas estén adquiriendo un papel cada vez más relevante, ese sería el cáncer. En los años 80, la FDA exigía a la práctica totalidad de los ensayos clínicos oncológicos pruebas de un avance en supervivencia, alivio de síntomas o calidad de vida. Los diseños de un solo brazo y variables complementarias como la SLP o la respuesta tumoral se utilizaban para identificar señales tempranas de actividad en los estudios fase II, no como estimaciones de beneficio clínico⁵⁸. En la actualidad las prioridades del regulador han cambiado. Un 85% de los fármacos comercializados en la última década a través de la vía de autorización acelerada en EEUU son antineoplásicos⁵⁹. Es palpable que la celeridad exigida en el acceso a nuevas terapias concede a estas variables inicialmente planteadas como secundarias una importancia capital.

Lamentablemente, la literatura científica arroja demasiadas sombras sobre su verdadera utilidad. A continuación, describimos brevemente una serie de hallazgos significativos:

- Una amplia revisión sistemática calculó que solo el 12% de los estudios de validación de variables subrogadas oncológicas presentaba alta correlación con la SG⁶⁰. Es preciso subrayar que incluso una alta correlación no implica necesariamente una gran magnitud de beneficio clínico⁶¹.
- No se ha demostrado una asociación significativa entre aumentar la SLP y una mejora en la calidad de vida⁶². También se ha descrito que la SLP no es un buen indicador de la SG cuando la supervivencia tras progresión es prolongada⁶³.
- Un estudio que evaluó la aprobación de nuevos fármacos oncológicos por la FDA entre 2000 y 2016 concluyó que, a pesar de registrar respuestas tumorales significativas, la SG se prolongaba una mediana de 2,40 meses⁶⁴. Cuando otro estudio se centró en las aprobaciones más recientes, entre 2011 y 2017, el resultado fue que la ganancia en SG era marginal y solo un cuarto de las indicaciones podía acreditar una mejora estadísticamente significativa en forma de patient-reported outcome (PRO)⁶⁵. Menos de la mitad de los fármacos autorizados por vía acelerada confirman beneficio clínico a largo plazo⁶⁶.
- Cuando una aprobación se basa en variables subrogadas, habitualmente se exige la realización de estudios posteriores para confirmar el efecto del medicamento en términos de SG. Sin embargo, un análisis de la FDA estimaba en 2009 que hasta un 30% de estos estudios se demoran, se completan fuera de plazo o sencillamente siguen pendientes. Otros autores elevan hasta el 86% la proporción de aprobaciones con incertidumbre en SG tras varios años de seguimiento a las nuevas terapias frente al cáncer⁶⁷.
- En el ámbito europeo, la EMA aprobó 32 nuevos fármacos oncológicos entre 2014 y 2016, basados en 54 estudios pivotaes. Uno de cada cuatro estudios era no aleatorizado o de un solo brazo. El resto fueron ensayos clínicos, de los cuales casi la mitad presentaban un alto riesgo de sesgo⁶⁸. Así mismo, una revisión sistemática ha mostrado que, después de seguir a los fármacos un mínimo de 3 años tras su aprobación, no se constata evidencia concluyente sobre la prolongación o mejora de la calidad de vida en la mitad de las nuevas indicaciones oncológicas⁶⁹. Los fármacos oncológicos resultan rentables para sus fabricantes incluso en el escenario de proporcionar escaso valor añadido⁷⁰.

Solo un 20% de los antineoplásicos aprobados por vía acelerada acreditan beneficio en supervivencia global

La literatura científica disponible sobre las importantes debilidades del enfoque actual en la comercialización de novedades en oncología es abundante, si bien los reguladores se adhieren a una visión más optimista. Por ejemplo, tras analizar en 2018 los resultados del modelo de autorización acelerada, la FDA concluyó que la iniciativa era un éxito dado que solo un 5% de los fármacos aprobados por esta vía se habían retirado posteriormente en los últimos 25 años. Sin embargo, también es destacable que solo un 20% del total había terminado acreditando un beneficio en SG⁷¹. En el ámbito de la enfermedad crónica no oncológica evaluada por la FDA, el panorama tampoco invita al optimismo, al carecer la mayoría de las variables subrogadas de una fuerte asociación con las correspondientes variables clínicas⁷².

En relación a la creciente utilización de estudios de un solo brazo como diseño permitido para obtener una autorización de tipo condicional o acelerada, la cautela al interpretar estos resultados debiera ser la norma y la necesidad de verificación del beneficio, un objetivo prioritario. La propia FDA reconoce en un borrador de su guía clínica sobre autorización acelerada en fármacos oncológicos que, entre sus limitaciones, se pueden destacar el reducido tamaño de las bases de datos de seguridad, la incertidumbre propia de una baja magnitud en la tasa de respuesta o la incapacidad para establecer contribuciones diferenciales en los regímenes de combinación⁷³.

La progresiva relajación de los criterios básicos de eficacia y seguridad para autorizar un medicamento oncológico está generando un notable debate en la comunidad científica. Una iniciativa destacable es la impulsada por el movimiento Common Sense Oncology (CSO), en el cual participan médicos oncólogos, investigadores y asociaciones de pacientes. Su objetivo principal es promover que los ensayos clínicos y tratamientos oncológicos estén centrados en los resultados que verdadera-



mente importan. Para ello, de acuerdo con este colectivo, se requerirán cambios en la formación, el diseño de la investigación y el modo de facilitar cuidados al paciente con cáncer⁷⁴.

Ataluren: el fármaco fallido que demanda una reflexión

En 2024 se cumplen diez años del inicio de la comercialización de ataluren, el primer fármaco que recibía una autorización condicionada en España frente a la Distrofia Muscular de Duchenne. En base a la extrema fragilidad de las evidencias de eficacia, puestas de manifiesto por el correspondiente Informe de Posicionamiento Terapéutico⁷⁵, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud emitió en 2015 una resolución de no financiación para el medicamento, decisión que se confirmó en 2017 tras una nueva valoración de la evidencia disponible. En 2019, la cuestión del acceso a este medicamento protagonizó un vivo debate en la esfera política, los medios de comunicación y la propia sociedad navarra.

Hoy, cinco años después, la EMA recomienda retirar la autorización de uso de ataluren por falta de eficacia⁷⁶. Es preciso recordar que la autorización condicionada de ataluren se basaba en la capacidad del fármaco para aumentar la producción de microdistrofina, si bien dicha propiedad no ha probado trasladarse a mejoras clínicamente constatables. Por lo tanto, podemos corroborar que, a lo largo de estos diez años, se ha puesto a disposición de los pacientes un fármaco ineficaz y no exento de reacciones adversas. Un fármaco de alto coste con cuyo presupuesto la sociedad podría haber financiado intervenciones más útiles a estos pacientes de gran complejidad, desde proyectos de investigación a servicios socio-sanitarios esenciales. La historia de ataluren nos invita a considerar la idea de que el acceso precoz a un medicamento no es siempre sinónimo de beneficio clínico o social.

Fármaco nocivo + acceso acelerado = protección tardía

Si desafortunado es el empleo de tecnologías sanitarias cuando estas carecen de un beneficio mensurable, mucho más lo será cuando el tiempo termina constatando un daño superior al bien esperado. Sabemos que todos los medicamentos son susceptibles de provocar reacciones adversas y es inevitable que, al comercializar un producto, aparezcan nuevos eventos indeseables imposibles de identificar en los ensayos clínicos, incluso en los de mayor tamaño de muestra. El problema se produce al acortar el periodo de investigación de un fármaco.

El acceso precoz a un medicamento no es siempre sinónimo de beneficio clínico o social

El medicamento sale al mercado menos consolidado en su eficacia, y también en su seguridad.

En ocasiones, diversos fármacos comercializados en base a variables subrogadas han tenido posteriormente que ser retirados, o restringidos en indicaciones, a causa de sus efectos nocivos en determinadas situaciones clínicas. Es clásico el caso del antidiabético rosiglitazona, un fármaco capaz de reducir la HbA1c pero también de incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Clofibrato disminuía los niveles de colesterol, si bien al mismo tiempo aumentaba la mortalidad. Uno de los primeros agentes utilizados para obtener una mayor densidad mineral ósea, el flúor, se abandonó al conocerse que aumentaba las fracturas. Y, entre los medicamentos de la esfera cardiovascular, se han identificado antiarrítmicos, inotrópicos cardíacos, vasodilatadores o promotores de la eritropoyesis con un balance negativo a pesar de contar con una hipótesis científica inicial prometedora (Tabla 1). Si atendemos a la retirada de indicaciones oncológicas aprobadas de acuerdo con un programa de autorización acelerada, la EMA se ha retractado en 8 decisiones y la FDA hasta en 26 indicaciones, a fecha de septiembre de 2023⁷⁷.



Breve elegía del ensayo clínico

No corren buenos tiempos para el ensayo clínico. Esta metodología de evaluación impulsada en los años 70 por el médico y epidemiólogo Archie Cochrane, nunca ha precisado de un planteamiento sofisticado para generar resultados de sólida validez interna lo que, como sabemos, es requisito ineludible para comenzar a hablar de la externa. El secreto era doble: aleatorización y cegamiento. Dejar que el azar revelara la verdad del medicamento mientras el investigador aceptaba cerrar los ojos para no interferir con su tendencia innata a la introducción de sesgos.

Tabla 1. Ejemplos de fármacos con resultado clínico negativo tras autorización en base a una variable subrogada.

MEDICAMENTO	INDICACIÓN	COMPARADOR	VARIABLE SUBROGADA	RESULTADO CLÍNICO
Ácido nicotínico + laropiprant	Hipercolesterolemia	Sin intervención**	Descenso de LDL-c	Incremento de reacciones adversas graves
Bedaquilina*	Tuberculosis	Placebo	Conversión del cultivo del esputo	Incremento de mortalidad
Clofibrato	Hipercolesterolemia	Sin intervención	Descenso de colesterol	Incremento de mortalidad
Doxazosina	Hipertensión arterial	Clortalidona	Descenso de TA	Incremento de ICC
Encainida, Flecainida	Arritmia ventricular tras IAM	Placebo	Descenso de latido ventricular ectópico	Incremento de mortalidad
Eritropoyetina humana recombinante	Anemia debida a fallo renal	Placebo	Incremento de hemoglobina ≥ 12 g/dL	Incremento de mortalidad
Estrógeno + Progestágeno	Prevención de ECV en mujeres postmenopáusicas	Placebo	Descenso de LDL-c Incremento de HDL-c	Incremento de ECV
Flosequinan	ICC	Placebo	Vasodilatación de venas y arterias periféricas	Incremento de mortalidad
Flúor	Osteoporosis	Sin intervención***	Incremento de DMO	Incremento de fracturas no vertebrales
Ibopamina	ICC avanzada	Placebo	Vasodilatación renal y periférica	Incremento de mortalidad
Milrinona	ICC avanzada	Placebo	Incremento de la contractibilidad cardíaca	Incremento de mortalidad
Moxonidina	ICC	Placebo	Descenso de TA	Incremento de mortalidad
Rosiglitazona	Diabetes tipo 2	Placebo y otros antidiabéticos	Descenso de glucemia y HbA1c	Incremento de IAM

DMO Densidad Mineral Ósea.

ECV Enfermedad Cardiovascular.

IAM Infarto Agudo de Miocardio.

ICC Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

TA Tensión arterial .

(*) Bedaquilina está comercializada en España para la indicación en tuberculosis multirresistente.

(**) Ambos grupos recibían estatinas.

(***) Ambos grupos recibían calcio y/o vitamina D.



Cinco décadas después, al ensayo clínico se le acusa hoy de excesivamente lento, rígido, caro y con problemas de aplicabilidad externa. Sin embargo, no parece haber motivo para el duelo, pues ya están entre nosotros quienes han de arrinconarlo definitivamente. Algoritmos de tecnología big data e inteligencia artificial, diseños pragmáticos o modelizaciones matemáticas, entre otros, prometen gran tamaño de muestra, datos en condiciones reales o simuladas, rapidez en la respuesta y precio asequible. Una dinámica plenamente coherente con la evolución que van experimentando las variables, cada día menos clínicas y más subrogadas. Las autoridades sanitarias, los clínicos y la sociedad demandamos respuestas a los interrogantes terapéuticos con creciente celeridad. Y, en la carrera por conseguir las, podemos terminar comprando el humo de la precisión cuando lo que necesitamos es fiabilidad.

La evidencia observacional tiene un papel clave en aclarar aspectos esenciales de seguridad y un rol complementario en la evaluación de la eficacia. Forzar este marco es seguramente poco inteligente. Por otro lado, cuando la autoridad sanitaria compatibiliza su rol de regulador con el de facilitador, se corre el riesgo de relegar a un segundo plano la misión de garante que tiene encomendada por la sociedad.

Podemos terminar comprando el humo de la precisión, cuando necesitamos fiabilidad

Dependiendo del contexto, cerrar los ojos ayuda o impide un juicio objetivo. En la actualidad el observador ya no los cierra para evitar interferir, sino para ignorar aquellos sesgos que el nuevo paradigma de evaluación de medicamentos trae consigo.

Sin ensayos clínicos, sin variables clínicas duras, tenemos grandes posibilidades de tomar en el futuro decisiones clínicas erróneas. Y lo que es peor, de descartar como anticuadas las herramientas que nos permitirían tomar conciencia de ello.

Conclusiones

Las variables subrogadas persiguen la estimación indirecta de un efecto clínico cuando se considera que la medida directa no es factible o eficiente. Carecen de valor intrínseco para el paciente y requieren de validación para confirmar su utilidad.

Solo una minoría de las variables subrogadas empleadas en los ensayos clínicos acreditan una validación robusta. Las autoridades reguladoras admiten variables insuficientemente validadas en sus programas de autorización acelerada de fármacos.

El empleo de variables subrogadas es habitual en la práctica clínica. Se identifican ejemplos de adecuada validación en el abordaje de la hipertensión o la infección por VIH, al tiempo que se objetivan importantes incertidumbres en otras patologías infecciosas y cardiovasculares, osteoporosis o demencia.

El diseño de los estudios que evalúan terapias antineoplásicas conduce con frecuencia a resultados de difícil interpretación, alto riesgo de sesgo o poco correlacionados con las variables de mayor interés para los pacientes.

La estrategia europea de autorización de medicamentos prioriza su rápido acceso, relegando la evidencia confirmatoria a futuros estudios que frecuentemente no terminan estando disponibles.

El acceso a gran escala de medicamentos en una fase prematura de su evaluación anticipa un plausible aumento de problemas serios de seguridad, a la vez que dificulta la adopción de medidas mitigadoras.

La evaluación de medicamentos experimenta una etapa de transformación profunda en la que permanece vigente la necesidad de evidencia robusta, contando con ensayos clínicos bien diseñados, para conocer los beneficios y daños de los futuros medicamentos.



Bibliografía

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
2. European Medicines Agency. *ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials.*; 1998.
3. U.S. Food & Drug Administration. *Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development.*; 2018.
4. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Control Clin Trials.* 2001; 22(5): 485-502. [https://doi.org/doi:10.1016/S0197-2456\(01\)00153-2](https://doi.org/doi:10.1016/S0197-2456(01)00153-2)
5. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, et al. Biomarkers and surrogate end points. The challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(6):309-317. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.43>
6. Prouver l'efficacité d'un traitement. *La Revue Prescrire.* 2023;43(473):200-204.
7. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA.* 1999; 282(8): 790-795. <https://doi.org/10.1001/jama.282.8.790>
8. Dawoud D, Naci H, Ciani O, et al. Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment. *BMJ.* 2021;374:n2191. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2191>
9. Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate Outcomes in Clinical Trials. A cautionary tale. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(8): 611-612. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3037>
10. Lonn E. The use of surrogate endpoints in clinical trials: focus on clinical trials in cardiovascular diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):497-508. <https://doi.org/10.1002/pds.654>
11. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled? *Ann Intern Med.* 1996;125(7): 605-613. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011>
12. Christensen R, Ciani O, Manyara AM, et al. Surrogate endpoints: a key concept in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2024;167. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.111242>
13. Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials.* 2017; 18(122):1-7. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1870-2>
14. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. New drugs: Where did we go wrong and what can we do better? *BMJ.* 2019; 366(July):1-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4340>
15. Pease AM, Krumholz HM, Downing NS, et al. Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ.* 2017;357:1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1680>
16. Bruce CS, Brhlikova P, Heath J, et al. The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLoS Med.* 2019;16(9):1-30. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002873>
17. European Medicines Agency. *Guideline on the Scientific Application and the Practical Arrangements Necessary to Implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the Conditional Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use Falling Within the Scope of Regulation (E.)*; 2016.
18. European Medicines Agency. *Guideline on Clinical Trials in Small Populations.*; 2006.
19. *Adaptive Licensing or Adaptive Pathways: Deregulation under the Guise of Earlier Access.*; 2015.
20. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):426-437. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.345>
21. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(3):234-246. <https://doi.org/10.1002/cpt.59>
22. Pownell A. Which endpoints are important to the G-BA and IQWiG? 2022. Accessed October 15, 2023. <https://germanmarketaccesssimplified.com/which-endpoints-are-important-to-the-g-ba/>
23. Food & Drug Administration. New drug, antibiotic and biological drug product regulations; accelerated approval. *Fed Regist.* 1992;57(239):58942-58960.
24. Institute of Medicine of the National Academies. *Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease.* National Academies Press; 2010. Accessed November 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220297/>
25. Hughes M. *The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV.* (Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, eds.). Springer; 2005. https://doi.org/10.1007/0-387-27080-9_17
26. Hammer S, Katzenstein D, Hughes M, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *NEJM.* 1996;335(15):1081-1090.
27. Saravolatz S, Winslow D, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the Acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *NEJM.* 1996;335(15):1099-1106.
28. O'Brien W, Hartigan P, Martin D, et al. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4+ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to AIDS. *NEJM.* 1996; 334(7):426-431.



29. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(9):CD012143. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012143.pub3>
30. Lok AS, Chung RT, Vargas HE, et al. Comments on cochrane review on direct-acting antivirals for hepatitis C. *Hepatology*. 2017;66(4):1016-1019. <https://doi.org/10.1002/hep.29366>
31. Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JPA, et al. Is widespread screening for hepatitis C justified? Several organisations have recommended greatly expanded screening for hepatitis C infection. Ronald Koretz and colleagues are concerned that no study has tested whether this will lead to net clinical benefit or harm in screened populations. *BMJ (Online)*. 2015;350. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7809>
32. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 2013(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003617.pub2>
33. Coalition Advocating for Adequately Labeled Medicines (CAALM). Citizen Petition. 2023. https://downloads.regulations.gov/FDA-2023-P-0360-0001/attachment_1.pdf
34. European Medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
35. Therapeutics Initiative. The limitations and potential hazards of using surrogate markers. *Therapeutics Letter*. 2014; 92 (October-December). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38620514/>
36. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004349.pub3>
37. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010315.pub5>
38. Lonn E. The use of surrogate endpoints in clinical trials: focus on clinical trials in cardiovascular diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):497-508. <https://doi.org/10.1002/pds.654>
39. Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the Association between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):474-481. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0134>
40. Erviti J, Wright J, Bassett K, et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: A reanalysis based on regulatory data. *BMJ Open*. 2022;12(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060172>
41. Ennezat PV, Guerbaï RA, Maréchaux S, et al. Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(1):35-44. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001345>
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tredaptive® (ácido nicotínico + laropirant): suspensión de comercialización). 2013. Accessed November 27, 2024. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_05-2013-tredaptive/#
43. Cohen D, McCartney M. Inclisiran : Government 's strategy to promote cholesterol lowering drug after Brexit was "spectacular failure," says insider. *BMJ*. 2024;(January 2021):1-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.g90>
44. Yudkin F JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ*. 2011;(343):d7995. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7995>
45. Baechle C, Scherler W, Lang A, et al. Is HbA1c a valid surrogate for mortality in type 2 diabetes? Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*. 2022; 59(10):1257-1263. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01887-y>
46. Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P, et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? 2015;41:195-201.
47. Rivera PA, Rodríguez-Zúñiga MJM, Caballero-Alvarado J, et al. Glycated hemoglobin as a surrogate for evaluating the effectiveness of drugs in diabetes mellitus trials: a systematic review and trial-level meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1). <https://doi.org/10.1017/S0266462321001689>
48. Erviti J, Gorricho J, Saiz LC, et al. Rethinking the appraisal and approval of drugs for fracture prevention. *Front Pharmacol*. 2017;8(MAY). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00265>
49. Saiz LC, Leache L, Gutiérrez M, et al. Profilaxis y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. Informe Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC). 2024. Accessed November 27, 2024. <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B392D594-8010-4121-8F7B-7BA4BE674260/490042/Profilaxisytratamientodelaosteoporosisinducidaporc.pdf>
50. Alexander G, Knopman D, Emerson S, et al. Revisiting FDA approval of aducanumab. *NEJM*. Published online 2021: 769-771.
51. Dunn B, Stein P, Temple R, et al. An Appropriate Use of Accelerated Approval - Aducanumab for Alzheimer's Disease. *NEJM*. 2021;385(9):856-857. <https://doi.org/10.1056/nejmc2111960>
52. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicines for the Treatment of Alzheimer's Disease.; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf
53. European Medicines Agency. Leqembi (Lecanemab). 2024. Accessed November 27, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
54. van Dyck C, Swanson C, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
55. Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2023;10(1):9-18. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.102>
56. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(18):1691-1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
57. Steinbrook R. Outrage of the Month: FDA approval of lecanemab for Alzheimer's Disease. *Public Citizen*. 2023. <https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-fda-approval-of-le...>
58. Naci H, Davis C. Inappropriate use of progression-free survival in cancer drug approvals. *BMJ*. 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m770>



59. Fashoyin-Aje LA, Mehta GU, Beaver JA, Pazdur R. The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(16):1439-1442. <https://doi.org/10.1056/nejmp2208954>
60. Haslam A, Hey SP, Gill J, et al. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer*. 2019;106:196-211. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095980491831476X?via%3Dihub>
61. Darrow J, Avorn J, Kesselheim A. The FDA breakthrough-drug designation: four years of experience. 2018;378(15):1444-1453.
62. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1586-1596. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4710>
63. Amir E, Seruga B, Kwong R, et al. Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: Are composite endpoints the answer? *Eur J Cancer*. 2012;48(3):385-388. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.028>
64. Ladanie A, Schmitt AM, Speich B, et al. Clinical Trial Evidence Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Cancer Therapies Between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024406. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.24406>
65. Zettler M, Basch E, Nabhan C. Surrogate end points and patient-reported outcomes for novel oncology drugs approved between 2011 and 2017. *JAMA Oncol*. Published online 2019:E1-E2.
66. Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS. Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA*. Published online 2024:10.1001/jama.2024.2396. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2396>
67. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1992-1994. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>
68. Naci H, Davis C, Savović J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ*. 2019;366. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5221>
69. Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>
70. Brinkhuis F, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Bloem LT. Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. Published online 2024: 10.1136/bmj-2023-077391. <https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-077391>
71. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):906-913. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2733561>
72. Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al. Associations between Surrogate Markers and Clinical Outcomes for Nononcologic Chronic Disease Treatments. *JAMA*. Published online. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.4175>
73. Food & Drug Administration. *Clinical Trial Considerations To Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics; Draft Guidance for Industry; Availability*. Vol 88.; 2023. Accessed January 23, 2024. <https://www.federalregister.gov/documents/2023/03/27/2023-05910/clinical-trial-considerations-to-support-accelerated-approval-of-oncology-therapeutics-draft>
74. Gyawali B, Booth CM. Cancer treatments should benefit patients: a common-sense revolution in oncology. *Nat Med*. 2022;28(4):617-620. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01662-6>
75. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ataluren (Translarna®) en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Published online 2017:1-7. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ataluren-Translarna-distrofia-muscular-Duchenne.pdf>
76. European Medicines Agency. EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna. <https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine>
77. Koole SN, Huisman AH, Timmers L, et al. Lessons learned from postmarketing withdrawals of expedited approvals for oncology drug indications. *Lancet Oncology*. 2024;25(3):e126-e135. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00592-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00592-2)





**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429026

F 848429010

E-mail

sinfomed@navarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTA

María Cristina Agudo Pascual

VOCALES

Natalia Alzueta Istúriz

Sonia Asenjo Segovia

Amaia Echeverría Gorriti

Gabriela Elizondo Rivas

Patricia García González

Ruth González Santo Tomás

Oihane Goñi Zamarbide

Javier Gorricho Mendivil

Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray

Marta Marín Marín

Yolanda Martínez Cámara

Iván Méndez Lopez

Andrea Rodríguez Esquíroz

Luis Carlos Saiz Fernández

Lorea Sanz Álvarez

Bianka Tirapu Nicolás

EDITOR

Javier Garjón Parra