



Agosto 16, 2023

Declaración del Consejo Clínico Internacional en FOP (International Clinical Council - ICC) sobre el Palovaroteno

El Consejo Clínico Internacional (ICC) en FOP es consciente de la reciente decisión de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos, y Salud Canadá, sobre el uso de Palovaroteno para el tratamiento de la Fibrodysplasia Osificante Progresiva (FOP). El ICC no tiene influencia directa en estas decisiones regulatorias, dado que creemos es importante que la revisión y procesos regulatorios se desarrollen de acuerdo a principios científicos y legales.

El 16 de agosto de 2023, la FDA de Estados Unidos, anunció la aprobación del Palovaroteno para el tratamiento de FOP. El Palovaroteno fue evaluado por otras agencias regulatorias, incluyendo la aprobación por parte de Salud Canadá en enero 2022 y el rechazo de la Agencia Europea de Medicinas (EMA) en junio de 2023. El Comité Asesor de la FDA en junio 2023, realizó una recomendación positiva no unánime, con preocupaciones notables en relación al balance de riesgo/beneficio, riesgos significativos de efectos colaterales y confiabilidad en el análisis posterior (post-hoc) de los datos.

FOP es una enfermedad genética devastadora en la cual la formación progresiva de hueso anormal (osificación heterotópica OH) conduce a la pérdida de movilidad, independencia y calidad de vida. Hasta el momento, solo hay disponibles tratamientos sintomáticos. Palovaroteno es una pequeña molécula de clase retinoides y representa la primera droga aprobada de manera específica para la disminución de la nueva formación de hueso heterotópico en pacientes con FOP.

El ICC revisó los datos publicados presentados al comité asesor de la FDA en junio 2023, así como las publicaciones del estudio de Historia Natural (Pignolo, et al. Genet. Med 2022) y el Estudio Fase III MOVE (Pignolo et al., J Bone Mineral Res 2023). El análisis primario de los datos generó preocupaciones significativas sobre la eficacia del Palovaroteno en el bloqueo de nueva osificación heterotópica, y de hecho, cumplió con los criterios de futilidad para detener el ensayo clínico debido a estas preocupaciones. El examen de los datos posteriores al levantar el ciego mostró deficiencias en el método de análisis planteado. Múltiples análisis subsecuentes post-hoc realizados tanto por Ipsen como la FDA sugirieron que el Palovaroteno posiblemente reduce la formación de nuevo hueso heterotópico en un 50% a 60%. El ensayo clínico MOVE Fase III también mostró que el Palovaroteno tiene efectos colaterales significativos, incluyendo el riesgo del cierre temprano del cartílago de crecimiento en los pacientes con FOP más jóvenes y complicaciones relacionadas con la clase de medicamentos retinoides (erupción cutánea, piel y ojos secos, posible pérdida de audición, etc.)

Los miembros del ICC apoyan fuertemente la continuidad del desarrollo de terapias para el tratamiento de las consecuencias devastadoras de FOP. El Palovaroteno representa el primer paso en esa dirección, con la aprobación en Estados Unidos, Canadá y Emiratos Arabes. Sin embargo, el ICC también considera que hay limitaciones significativas en los datos existentes, específicamente en los resultados necesariamente de corto plazo de un ensayo clínico, de un medicamento que se espera que se utilice durante toda la vida; las preguntas aún sin respuesta sobre la eficacia exacta de la reducción de la formación de hueso heterotópico HO; el impacto poco claro en los resultados funcionales a largo plazo; y el potencial de efectos secundarios significativos y toxicidad ósea, especialmente en niños

En consecuencia, el ICC recomienda:

- Si un paciente con FOP considera el Palovaroteno, los potenciales beneficios y riesgos, detallados en el prospecto por parte de la publicación del ensayo clínico MOVE y las subsecuentes publicaciones, deben ser discutidas en detalle con la familia y equipo médico del paciente.
- Los riesgos adicionales deben ser discutidas explícitamente, incluyendo los potenciales efectos en la salud ósea (pérdida de masa ósea), sequedad cutánea y en la mucosa y sus complicaciones, potenciales complicaciones oculares, y el riesgo de malformaciones fetales durante el embarazo. El ICC apoya la continuidad del seguimiento cercano a largo plazo de estas potenciales complicaciones.
- Se debería realizar un estudio detallado de largo plazo sobre la seguridad y eficacia del Palovaroteno, tal como en un registro o un estudio formal de largo plazo.
- Las terapias de cuidado estándar, según lo recomendado por las Guías de Tratamiento de FOP (disponibles en ICCFOP.org), aún deben usarse en combinación con el Palovaroteno, según corresponda, y con la orientación del equipo médico del paciente.
- Se debe facilitar el acceso asequible a nivel mundial del Palovaroteno, incluyendo la garantía de un costo razonable para la terapia.
- Se requiere un cuidadoso monitoreo de los pacientes tratados con Palovaroteno para prevenir el embarazo, debido a la conocida teratogenicidad de esta clase de medicamentos.
- Se debe exigir una educación cuidadosa sobre las posibles interacciones medicamentosas, incluso con antibióticos como la tetraciclina o la doxiciclina.
- Los pacientes no deben utilizar Palovaroteno de grado no farmacéutico.

La ICC continúa apoyando debates abiertos y el intercambio de datos en todos los ensayos y estudios clínicos a medida que se examinan terapias potenciales para la FOP.

Si bien la mayoría de los miembros de la ICC creen que el Palovaroteno puede tener beneficios para la atención de los pacientes con FOP, varios miembros de la ICC tienen serias preocupaciones sobre su aprobación y uso. Estas preocupaciones incluyen el alto riesgo de efectos en el cartílago de crecimiento en niños pequeños con FOP, lo que lleva a una posible consideración de que el Palovaroteno nunca debe usarse en niños en crecimiento. Además, los riesgos a largo plazo del tratamiento con Palovaroteno siguen siendo desconocidos y podrían dar lugar a complicaciones secundarias importantes que aún no se han identificado. Además, el uso de Palovaroteno puede afectar la capacidad del paciente para tomar ciertos medicamentos o participar en ensayos clínicos.

La Guía de Tratamientos de FOP (que se encuentra en ICCFOP.org), se actualizará con información adicional una vez que el Palovaroteno esté disponible comercialmente en las

jurisdicciones donde ha sido aprobado. Además, el ICC está planeando una futura revisión del documento sobre Palovaroteno.

El ICC es una colaboración internacional de 21 médicos clínicos de todo el mundo con experiencia en la atención de pacientes con FOP. El ICC busca consolidar y coordinar el conocimiento clínico y el asesoramiento sobre atención clínica, tratamiento sintomático y desarrollo de ensayos clínicos en un marco que mejor satisfaga las necesidades de la comunidad de pacientes con FOP en el mundo.

Los detalles y miembros actuales del ICC pueden ser encontrados en el sitio web ICCFOP.org. Los miembros del ICC pueden desempeñar funciones de manera voluntaria o rentadas, como asesores, consultores o investigadores afiliados a compañías farmacéuticas. Estas divulgaciones están disponibles previa solicitud. Las declaraciones acreditadas a un individuo reflejan la opinión de esa persona y no reflejan la opinión del ICC.