

6

## Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea

*César Hernández*

## CONTENIDO

Resumen .....	89
1. Introducción .....	90
2. La regulación de medicamentos huérfanos.....	90
3. La exclusividad comercial como incentivo para la I+D de medicamentos huérfanos .....	92
4. La nueva regulación de ensayos clínicos .....	94
5. Herramientas de autorización y acceso a los medicamentos huérfanos .....	96
5.1.a. Autorización condicional y autorización en circunstancias excepcionales .....	97
5.1.b. Evaluación acelerada.....	98
5.2. Proyectos piloto en marcha: esquemas de desarrollo adaptativo y asesoría científica paralela .....	98
5.3. Uso compasivo y esquemas nacionales de acceso .....	99
5.4. Propuesta para mejorar el diálogo temprano para facilitar la evaluación acelerada de medicamentos prioritarios (PRIME) .....	100
6. Conclusión.....	100

## RESUMEN

La investigación con medicamentos huérfanos está influenciada no tanto por el marco regulatorio de la investigación clínica con medicamentos, como por la propia regulación de medicamentos huérfanos y la regulación del acceso a los mismos. Mientras que se puede considerar que, no sin externalidades negativas, la regulación actual de medicamentos huérfanos ha promovido la investigación, desarrollo y existencia de los mismos –1.406 medicamentos designados como huérfanos y 113 medicamentos huérfanos que han llegado a alguna fase de la autorización en la Unión Europea en los últimos 15 años– el sistema ha experimentado al mismo tiempo una tensión importante en el acceso a dichos medicamentos. La principal causa es la falta de integración que se ha producido en el proceso que abarca desde el desarrollo al acceso pasando por la autorización y las decisiones de precio y reem-

bolso. La investigación debe beneficiarse de la nueva regulación europea y nacional de ensayos clínicos que elimina trabas innecesarias, pero, sobre todo, se beneficiará de la integración de los procesos de desarrollo, autorización y acceso. En este sentido hay diferentes herramientas, ahora mismo en discusión en la Unión Europea, para facilitar el acceso a los medicamentos en general y los huérfanos en particular. De este paquete de herramientas forman parte las autorizaciones condicionadas y en circunstancias excepcionales, la evaluación acelerada, los esquemas nacionales de acceso precoz y conceptos más actuales, como los esquemas de desarrollo adaptativo, la asesoría científica paralela y la propuesta de medicamentos prioritarios. De la medida en que regulación, acceso e investigación conformen un continuo y de la capacidad de todos los implicados en darle sentido a estas herramientas dependerá su éxito.

## 1. INTRODUCCIÓN

La investigación de las enfermedades raras (ER) tiene dos vertientes relacionadas pero no necesariamente idénticas. La primera tendría como único objetivo la generación de conocimiento sobre la enfermedad, su historia natural o diferentes modalidades de tratamiento. La segunda vertiente comparte estos objetivos pero tiene además la mirada puesta en la autorización de un medicamento concreto y es esclava, de alguna manera, de la propia dinámica de la regulación y acceso a los medicamentos. Este es el motivo por el que quizá la regulación ha modelado más la investigación de medicamentos para ER que al revés. Probablemente será la perspectiva del acceso al medicamento huérfano (MH) la que marque en el próximo futuro la orientación que tome la propia investigación en este campo.

## 2. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

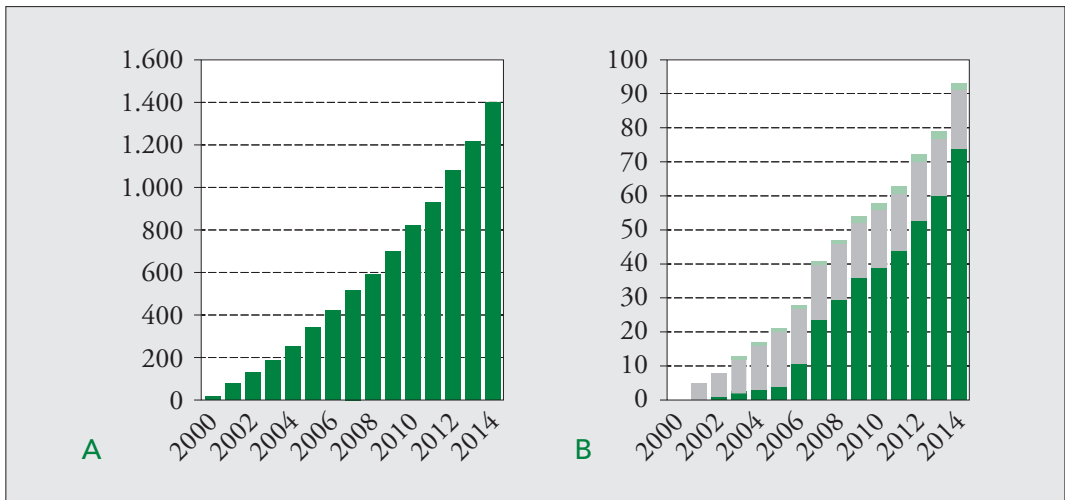
El objetivo principal, único probablemente, de la regulación de MH es favorecer la investigación de medicamentos para las ER. Por lo tanto, aunque no directamente relacionado con la investigación en sí misma, es un aspecto clave para comprender hacia dónde se dirige la investigación en estas enfermedades.

Los mecanismos de mercado existentes no bastan por sí mismos para que se aborde el desarrollo de medicamentos en determinadas patologías (notablemente, ER y medicamentos para niños –a veces ambas cosas a la vez). Específicamente, la “falta de interés comercial” de los MH se suple entonces financiando su investigación, ofreciendo ventajas reguladoras para incentivar

su desarrollo y, aunque no explícitamente sí de forma implícita, aceptando que el precio una vez en el mercado debe permitir el retorno de la inversión<sup>1</sup>.

Hay pocas dudas sobre que el Reglamento europeo de MH<sup>2</sup> ha tenido un efecto positivo sobre la investigación de medicamentos para ER. Los números reflejan claramente un incremento anual en las designaciones de MH (Fig. 1A) y en la autorización de un número creciente, pero aún limitado, de MH (Fig. 1B). Según datos publicados por la propia Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su página web, el número de designaciones huérfanas por parte de la Comisión Europea a finales de 2014 era de 1.406<sup>3</sup>. El número de medicamentos autorizados que seguían manteniendo su condición de huérfano a octubre de 2015 era de 84, a lo que habría que sumar 2 medicamentos que fueron retirados por el titular después de su autorización y 17 que perdieron su condición de huérfanos por la finalización del periodo de exclusividad de mercado (catorce) o a solicitud del titular (tres). Si añadimos otros diez MH que fueron presentados como tales y posteriormente retirados durante la evaluación o por una opinión negativa del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, la cifra total de MH que han llegado a alguna fase de la autorización en la UE ha sido de 113 en los últimos 15 años<sup>3</sup>.

Por lo tanto, el volumen de nuevas solicitudes representa un desafío para los reguladores ante la escasez de datos sobre las ER y ha desencadenado una reflexión y un amplio debate, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea, sobre cómo adaptarse al creciente interés por las ER y el desarrollo



**Figura 1. A)** Número acumulado de designaciones de medicamentos huérfanos en el periodo 2000-2014. **B)** Número acumulado de medicamentos huérfanos autorizados por la Comisión Europea en el periodo 2000-2014 (*en color verde oscuro se muestran los medicamentos que siguen manteniendo su condición de huérfano, en gris los que han perdido esta condición por la finalización del periodo de exclusividad de mercado y en verde claro los que han perdido esta condición a solicitud del titular*).

de MH. Cada vez son más las compañías que se adentran en el terreno de los MH y presentan datos por primera vez en el campo de una enfermedad en gran medida desconocida y con un marco regulatorio complejo y a veces por desarrollar. De hecho, y al mismo tiempo que en los números se plasma el efecto positivo de la regulación de MH, el sistema ha experimentado una tensión importante en el acceso a dichos medicamentos<sup>4-7</sup>. Aunque pueden esgrimirse diferentes motivos para que se haya producido este desencuentro entre disponibilidad (entendida como autorización) y acceso a los MH, a mi juicio la principal causa es la falta de integración que se ha producido en el proceso que abarca desde el desarrollo al acceso pasando por la autorización y las decisiones de precio y reembolso. En este sentido, la propia regulación de MH y el uso

que se ha hecho de ella puede haber generado algunos de los problemas<sup>8</sup>. Por ejemplo, existe un cierto equívoco en la consideración para diferentes actores de lo que representa una designación como MH. No es infrecuente que una designación de este tipo sea presentada al público general como una autorización en una indicación determinada, lo cual contribuye a crear falsas expectativas en un momento en el que el desarrollo clínico puede no haber comenzado aún. Del mismo modo, la autorización de un MH, incluso bajo una autorización condicionada o en circunstancias excepcionales de las que hablaremos más adelante, es presentada a menudo como un paso definitivo en la cura de una enfermedad, más que como una oportunidad de avanzar en el hallazgo de un tratamiento mejor. La falta de encaje entre unas expectativas no del todo justificadas y

la realidad del producto terminan jugando en contra del propio concepto de ER y MH.

Un segundo problema es la adecuación de los incentivos. La legislación identifica dos claros incentivos, como son la propia designación de MH (que abre la puerta a beneficios en términos de ayuda a la investigación y asesoría regulatoria) y el periodo de exclusividad de mercado de 10 años en la Unión Europea (UE). El tercer incentivo, un precio alto independiente a cualquier otra consideración, no está contemplado en la legislación pero es, de alguna manera, una consecuencia casi directa de la misma. Algunos cuestionan si la legislación actual ha abierto la puerta a la posibilidad de obtener una misma recompensa muchas veces a lo largo del ciclo de vida de un medicamento huérfano<sup>9,10</sup>. Es muy importante evitar la duplicación o el solapamiento de los incentivos y definir qué incentivos están ligados a la investigación y desarrollo, cuáles a la autorización de comercialización y cuáles al valor clínico del medicamento. La designación como huérfano exime de tasas reguladoras, proporciona asistencia gratuita en el diseño de protocolos y acceso directo al procedimiento centralizado. Todos los productos designados como huérfanos se benefician de estos incentivos con independencia de que sean finalmente autorizados o no. Está claro que la legislación recompensa y promueve el mero desarrollo de MH, no necesariamente su valor.

Sería necesario identificar otras vías adicionales que promuevan la investigación y que no estén ligadas a su resultado final (ya sea este una mera autorización o un valor terapéutico añadido frente a una alternativa). Es decir, que se prime la investigación en ER

sin que ello esté ligado necesariamente a la obtención de un producto “de éxito”. Hay que resaltar aquí el papel que juega la academia y otros pequeños sectores no industriales en el descubrimiento de nuevas moléculas, en contraposición a su traslación clínica en manos de la industria. Mientras que menos del 25% de las nuevas moléculas están en manos de compañías farmacéuticas medianas y grandes en el origen, más del 75% son comercializados finalmente por este tipo de compañías<sup>11</sup>. Por el contrario, más del 75% de las moléculas nuevas tienen su origen en pequeñas y medianas empresas, la academia, organismos públicos o partenariado público/privado o privado/privado mientras que solo un 22% acaban siendo comercializadas por pequeñas y medianas empresas (ninguna por otro tipo de organismo)<sup>11</sup>. Este aspecto no solo es importante de cara a la distribución de los incentivos sino, como se verá más adelante, a la hora de diseñar instrumentos reguladores y de acceso que permitan esta transición sin exacerbar el riesgo de fracaso regulador pero también sin duplicar los incentivos para el desarrollo de productos.

### 3. LA EXCLUSIVIDAD COMERCIAL COMO INCENTIVO PARA LA I+D DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

De todos los incentivos no ligados al precio, la exclusividad de mercado es sin duda el más potente de cara al desarrollo de MH. Sin embargo, es también uno de los que más se presta a situaciones en las que se pueden aprovechar las zonas grises de la regulación. La exclusividad de mercado de 10 años se consigue para la primera autorización de un MH en una indicación específica y, por lo tanto, la única consideración que se tiene en

cuenta es el tiempo<sup>2</sup>. Dicho de otro modo, dos medicamentos que se desarrollan en paralelo para una misma indicación huérfana sin que ninguno de ellos pueda ser superior al otro, dejaría la exclusividad de mercado en manos de la primera autorización, aun en el caso de que la segunda fuera tan buena como la primera. En estas circunstancias, el acceso se ve más comprometido que si ambas moléculas pudieran llegar al mercado.

Otros obstáculos potenciales son el solapamiento de los 10 años de protección de datos que se aplican a todos los medicamentos de acuerdo a la Directiva 2001/83/CE que regula la autorización de medicamentos en la UE y los 10 años de exclusividad de mercado de la regulación de MH (que *de facto* podrían extender la protección a 20 años), la reconversión de viejos productos en nuevos MH (con lo que se elimina una alternativa disponible para reconvertirla en un medicamento sujeto a exclusividad) o, por ejemplo, los MH que obtienen esta protección de mercado pero no tienen ventajas significativas frente a una formulación magistral o un tratamiento no farmacológico que forma parte de la práctica clínica habitual. Teniendo en cuenta que más allá de la investigación, el acceso real al MH debería ser el objetivo último de la legislación, la explotación de estas zonas grises de la regulación puede no ya jugar en contra de la propia regulación, sino ser además un obstáculo en el acceso a los MH.

Otro aspecto a considerar en la regulación que impacta directamente sobre la investigación de MH es la interpretación que se haga del beneficio significativo (*significant benefit*) que todo MH debe demostrar para beneficiarse de la designación como tal

después de la autorización. Hay que decir que la orientación del beneficio significativo, que ha funcionado bien para desarrollar el producto, incluso para su autorización, fracasa sin embargo en las etapas posteriores de precio/reembolso. Mientras que cualquier beneficio sobre cero puede ser considerado significativo cuando se trata de promover la investigación de una ER, esta significación puede ser más cuestionable en fases posteriores. Convendría tener muy claro que el beneficio significativo tiene una consideración distinta en cada momento y que, de cara a establecer el valor del MH para el acceso, son necesarias mediciones de la magnitud del efecto de forma tan objetiva como sea posible (por ejemplo, con comparaciones directas cuando ello sea posible). Del mismo modo, aunque un diferente mecanismo de acción debe ser alentado, debe estar claro que ello no siempre significa una diferencia clínica significativa sobre otros tratamientos empleados en la práctica clínica habitual. Es importante, de nuevo, separar los incentivos de la investigación (la búsqueda de diferentes mecanismos de acción que debe ser promovida) frente a los incentivos ligados al valor final del producto (que pueden existir o no).

Finalmente, en el caso de enfermedades ultra raras especialmente, debe evitarse la competición entre diferentes promotores y, por el contrario, promover la colaboración. Reconociendo que hay múltiples dificultades alrededor de esta idea, en el caso de enfermedades ultra raras debería generarse una agenda común de investigación liderada por instituciones públicas y en la que el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA podría jugar un papel más activo. En estos casos, en el que varios medicamentos

pueden “competir” por una población de enfermos extremadamente limitada, se corre un riesgo alto de fracasar o de poder otorgar los incentivos en aquella alternativa que no sea la mejor. En estos casos, quizá el proceso debería empezar antes dando solo la designación de MH a aquellas alternativas más plausibles o clasificando la designación de acuerdo con la plausibilidad de las opciones. Se trata de una opción difícil que requeriría la reevaluación sistemática de todas las opciones cada vez que se presenta una nueva, pero podría ayudar a evitar la competición en el reclutamiento de pacientes para enfermedades ultra raras.

#### 4. LA NUEVA REGULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

La nueva regulación europea de ensayos clínicos<sup>12</sup>, que deroga la Directiva 2001/20/CE, establece en el noveno considerando de su preámbulo que “debe fomentarse la investigación clínica para el desarrollo de medicamentos huérfanos, (...)”. El proyecto de nuevo Real Decreto de ensayos clínicos también incluye, en el preámbulo, una mención a que “es necesario, además, fomentar la investigación clínica de medicamentos huérfanos y de medicamentos destinados al tratamiento de grupos de población como niños, mujeres y ancianos que tradicionalmente han estado poco representados en la investigación clínica”. Sin embargo, ni el Reglamento europeo ni el proyecto de Real Decreto contienen ninguna disposición específica para la investigación de ER en el articulado.

Como se ha comentado anteriormente, los incentivos a la investigación de medicamentos para ER no están contemplados en

la legislación de ensayos clínicos sino en la propia legislación de medicamentos huérfanos. Ello no quiere decir que la investigación en este tipo de medicamentos no se vaya a beneficiar de varios aspectos generales contenidos en la nueva regulación europea y nacional. Por ejemplo, de la evaluación coordinada entre los Estados miembros y de los plazos muy tasados que impone la regulación europea, o de la evaluación por un único Comité de Ética de la Investigación y de la participación de expertos y pacientes en los mismos, que marca el proyecto de real decreto.

Una medida indirecta de en qué medida han funcionado los incentivos recogidos en la regulación de MH está en el porcentaje de ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España para ER a lo largo de los dos últimos años. Un 16,33% (124/759) y un 16,38% (117/714) de los ensayos clínicos autorizados en España en 2013 y 2014, respectivamente, estaban dirigidos a evaluar medicamentos en ER. Para hacernos una idea de si esta cifra es alta o baja, podemos compararla con el porcentaje que han representado los MH sobre el total de medicamentos con opinión positiva del CHMP de la EMA en 2014 (un 20,7% o 17/82) o sobre el total de nuevos medicamentos (excluyendo genéricos y biosimilares) durante el mismo periodo (un 42,5% o 17/40)<sup>13</sup>. En todo caso, los ensayos clínicos en el campo de la oncología representan la inmensa mayoría de ensayos clínicos en ER en comparación con otras áreas (Tabla 1). Sin embargo, mientras que globalmente los MH representan en España el 25% de los ensayos autorizados en 2014 en el campo de la oncología o el 28,8% en el campo de



**TABLA 1. Ensayos clínicos autorizados con medicamentos para enfermedades raras en 2013-2014, por tipo de proceso o enfermedad. Datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Códigos MeSH	2013	2014	Total
Procesos [G]			
Fenómenos metabólicos [G03]	0	2	2
Fenómenos fisiológicos celulares [G04]	1	0	1
Fenómenos genéticos [G05]	2	0	2
Fenómenos fisiológicos respiratorios y circulatorios [G09]	2	1	3
Fenómenos fisiológicos aparato digestivo y oral [G10]	0	1	1
Procesos del sistema inmunológico [G12]	3	2	5
Enfermedades [C]			
Infecciones bacterianas y micosis [C01]	3	1	4
Enfermedades virales [C02]	1	1	2
Cáncer [C04]	50	60	110
Enfermedades musculoesqueléticas [C05]	3	3	6
Enfermedades del sistema digestivo [C06]	1	1	2
Enfermedades respiratorias [C08]	4	2	6
Enfermedades del sistema nervioso [C10]	6	11	17
Enfermedades de los ojos [C11]	4	2	6
Enfermedades cardiovasculares [C14]	4	4	8
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático [C15]	11	8	19
Enfermedades congénitas y hereditarias y anomalías neonatales [C16]	13	10	23
Enfermedades de la piel y del tejido conectivo [C17]	1	1	2
Enfermedades nutricionales y metabólicas [C18]	7	0	7
Enfermedades hormonales [C19]	2	1	3
Enfermedades del sistema inmune [C20]	4	3	7
Traumatismos, envenenamientos y enfermedades profesionales [C21]	0	1	1
Síntomas y patología general [C23]	2	1	3
<i>Total</i>	<i>124</i>	<i>116</i>	<i>240</i>

las enfermedades neurológicas, por ejemplo, el 71,8% de los ensayos en enfermedades y alteraciones congénitas, hereditarias y neonatales correspondía a MH.

La autorización de ensayos clínicos en ER requiere afrontar algunos desafíos inevitables, como hacer frente a ensayos clínicos con menor número de pacientes<sup>14</sup> (véase el capítulo 7). Dicho esto, es necesario admitir que, incluso dentro del concepto de ER, estamos hablando de entidades tremendamente variables. Mientras que para algunas enfermedades será posible reunir unos pocos cientos de pacientes, en otras el número de pacientes potencialmente candidatos al reclutamiento puede coincidir con el universo de pacientes existentes. La evaluación coordinada dentro del procedimiento voluntario de armonización o dentro de los procedimientos previstos en el nuevo reglamento permitirá, sin embargo, con toda probabilidad, afinar y homogeneizar los procedimientos de autorización de ensayos clínicos con MH en la UE.

## 5. HERRAMIENTAS DE AUTORIZACIÓN Y ACCESO A LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Durante muchos años la barrera de la autorización fue el único obstáculo al acceso. Aunque la autorización sigue siendo una condición *sine qua non* para el acceso, es difícil no constatar que se han ido añadiendo sucesivas barreras en el sistema que han motivado una auténtica crisis en el acceso a medicamentos. Nos encontramos ante un problema global que se ha ido agravando progresivamente en los últimos años. Tenemos que estar preparados para adoptar una cantidad ingente de innovación hasta un nivel nunca visto hasta este momento. En todo caso, sea el volumen

de la innovación ingente o no, lo que parece absolutamente necesario es cuestionarnos si el camino recorrido hasta aquí es el correcto o es necesario abordar algún tipo de “reforma” en el sistema.

La desintegración y fragmentación del proceso de acceso a los nuevos medicamentos con evaluaciones a veces redundantes de los mismos datos ha agudizado seguramente los problemas estructurales, tensionando además en exceso el sistema. Aunque este problema no es específico de los MH, sí se hace muy evidente para estos, por lo que parece oportuno discutirlo en relación a los mismos.

Existe una corriente de opinión actualmente obsesionada por acelerar la autorización de medicamentos como si, salvado este escollo, todo estuviera resuelto. Las medidas puestas en marcha en otros países como Estados Unidos o Japón, tienen su respuesta en la UE en las clásicas autorizaciones condicionadas y en circunstancias excepcionales, la evaluación acelerada y conceptos más actuales y controvertidos como los esquemas de desarrollo adaptativo, el diálogo precoz y la asesoría científica paralela y el PRIME. En paralelo, los Estados miembros de la UE exploran sus esquemas de acceso precoz (o de uso de medicamentos antes de la autorización). La clave de cada uno de estos conceptos es cómo aprovechar las flexibilidades que ofrece la legislación actual para facilitar el desarrollo y acceso a los medicamentos, no solo huérfanos pero también huérfanos, porque tratan de dar soluciones a algunos de los problemas que existen para el desarrollo de este tipo de medicamentos.

La visión de los diferentes agentes del sistema es muy variable. Mientras algunos

ven en estas herramientas un coladero para la autorización de cualquier medicamento con independencia de cualquier otro criterio<sup>15,16</sup>, otros creen que –específicamente en el caso de determinado tipo de enfermedades ultra raras– cualquier otro desarrollo abocaría a la imposibilidad de autorizar determinado tipo de medicamento<sup>17</sup>. El conocimiento de estas herramientas es importante, no ya porque pueden formar parte del elemento acceso que hemos mencionado un poco más arriba, sino porque de ellas va a depender finalmente el proceso de investigación que tiene como objetivo la comercialización de un medicamento. En las siguientes líneas revisaremos la aplicabilidad actual y futura de estos conceptos, con especial mención al mundo del MH, pero sin entrar en mecanismos de precio y reembolso.

### **5.1.a. Herramientas ya existentes en la UE: autorización condicional y autorización en circunstancias excepcionales**

Ambos tipos de autorización se encuentran en la legislación actual y se utilizan para autorizar medicamentos precozmente con menos datos de los que habitualmente serían requeridos en circunstancias en las que el beneficio excede los riesgos. La diferencia básica entre una y otra está en que, mientras que para la autorización condicional se espera que el titular pueda completar los datos, para la autorización en circunstancias excepcionales se concede que el solicitante no puede aportar datos clínicos completos o de seguridad del medicamento en condiciones normales de uso debido a circunstancias como aspectos éticos o la rareza de la propia enfermedad.

La autorización condicional siempre se concede por el CHMP (no a solicitud del titular del medicamento) y tiene cuatro requerimientos<sup>18</sup>: a) que la relación beneficio/riesgo sea positiva, b) que el solicitante esté en disposición de proporcionar datos completos de ensayos clínicos, c) que se trate de una necesidad médica no cubierta, y d) que el beneficio para la salud pública supere los riesgos. Una autorización condicional está sujeta al cumplimiento de obligaciones específicas por parte del titular (presentación de resultados de ensayos clínicos en marcha, estudios de seguridad, registros, etcétera) que tienen que ser publicadas y son revisadas anualmente. Cuando se considera que los datos están completos, la autorización deja de estar condicionada y se concede una autorización completa.

La autorización condicional solo puede concederse en medicamentos para el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades seriamente debilitantes o potencialmente mortales, medicamentos para ser usados en situaciones de emergencia en respuesta a amenazas para la salud pública debidamente reconocidas por la Organización Mundial de la Salud o medicamentos designados como huérfanos. Desde el inicio de las actividades de la EMA y hasta 2014 se han concedido un total de 24 autorizaciones condicionales, de las que siete se han convertido en autorizaciones completas, dos están pendientes de decisión, dos fueron retiradas por lo titulares por motivos comerciales y trece siguen manteniendo el estatus de condicionada<sup>19</sup>. La mitad de las veces en las que se ha concedido una autorización condicionada (12/24) ha sido a MH (en 8 de ellos coincidía la circunstancia de enfermedad

grave y/o seriamente debilitante y la condición de huérfano del medicamento)<sup>18,19</sup>. Es decir, solo en 12 de los 103 MH autorizados (11,6%) se ha utilizado la figura de la autorización condicional. Ninguna autorización condicional ha sido revocada o suspendida después de la misma, aunque tres productos (que se usaban juntos para la misma indicación) fueron retirados debido a los hallazgos de un ensayo clínico en marcha después de una opinión positiva del CHMP pero antes de la autorización de comercialización<sup>19</sup>.

Las autorizaciones condicionales tienen varios problemas. Se basan en conceptos un tanto equívocos o excesivamente poco detallados, como “necesidad médica no cubierta”, “interés para la salud pública” o “sobre la base de datos menos completos de los que normalmente serían requeridos para autorizar un medicamento”<sup>18</sup>. Además, la condicionalidad es percibida más como algo negativo que positivo. Para muchos es más una opción de rescate que algo planeado prospectivamente. Las obligaciones específicas son consideradas una carga para la industria y muchas veces se trata de ocultar esta condición de forma deliberada por las dificultades que genera en los procedimientos de precio y reembolso.

### 5.1.b. Herramientas existentes en la UE: Evaluación acelerada

El artículo 14(9) del Reglamento (EC) No 726/2004<sup>20</sup>, establece que cuando se solicita una autorización de comercialización para un producto que tiene un interés mayor desde el punto de vista de la salud pública y en particular desde el punto de vista de la innovación terapéutica, el solicitante puede pedir una evaluación acelerada. En estas cir-

cunstancias, el tiempo se reduce a 150 días de evaluación. Entre 2006 y 2014 ha habido 51 solicitudes de evaluación acelerada, de las que 24 se han concedido y 27 se han denegado<sup>19</sup>.

### 5.2. Proyectos piloto en marcha: esquemas de desarrollo adaptativo y asesoría científica paralela

Los MH parecen especialmente adecuados para aplicar una forma progresiva de desarrollo, autorización y puesta en el mercado. Realmente, no hay nada excesivamente nuevo en el marco conceptual de los esquemas de desarrollo adaptativo. De hecho, muchos países europeos tienen programas de acceso a través de ensayos clínicos de acceso expandido o programas de uso compasivo que podrían conectar directamente con esta idea.

El objetivo es encontrar una vía progresiva para desarrollar productos a través de un diálogo precoz que involucre a todas las partes interesadas. Los productos candidatos deberían cumplir con la posibilidad de tener un plan de desarrollo iterativo (empezar en una subpoblación bien definida y ampliarla, o bien poder optar a una autorización de comercialización condicional basada, por ejemplo, en variables subrogadas que luego se confirmen en variables más duras). De fondo, debe existir la posibilidad de complementar con datos de práctica clínica real los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos, y que se trate de un medicamento destinado a una necesidad médica no cubierta.

Los esquemas de desarrollo adaptativo requieren necesariamente de una asesoría científica paralela de la EMA y las agencias

de tecnología sanitaria, pero esta herramienta no es exclusiva de los esquemas de desarrollo adaptativo. Hasta ahora se están llevando a cabo en el marco del proyecto piloto de la EMA, y se han valorado 39 candidatos, de los cuales 11 han sido seleccionados para iniciar el proceso de discusión con los solicitantes. De estos 11 productos, cuatro son de pequeñas y medianas empresas, 5 son MH y 2 son terapias avanzadas. Siete de estos productos están en la primera fase del proyecto piloto y dos de ellos han avanzado hasta la segunda fase<sup>21</sup>.

Para que el resultado de los esquemas de desarrollo adaptativo sea el esperable, desarrollo, autorización y acceso deben ser vistos como un continuo más que como pasos separados para conseguir cada uno de los incentivos de forma independiente. Lo realmente interesante aquí sería cómo utilizamos la herramienta. Los esquemas progresivos o adaptativos deberían cambiar la cultura de todos los implicados, porque son más una herramienta que un fin en sí mismo. En este sentido, los esquemas de desarrollo adaptativo podrían constituir una forma realista para aproximar la decisión de autorizar de una forma gradual, más que como un fenómeno todo/nada, habitual en el clásico proceso regulatorio de autorización de medicamentos<sup>22</sup>. Pero para ello hay que salvar importantes escollos, como quién y cuánto se pagará por un medicamento que aún no está autorizado, si el precio será condicional o no, que no se reduzcan los estándares de seguridad (se acepta incertidumbre pero no menos seguridad), si la eventual disminución en los costes de desarrollo se traslada a los costes finales del producto, si es posible controlar el uso *off-label* de este tipo de productos, en

qué medida los datos de práctica clínica real (*real world data*) pueden sustituir a los de ensayos clínicos y cómo se van a trasladar a la regulación de los mismos. En definitiva, si se ayuda a integrar el proceso de evaluación en torno al medicamento y no en torno a la metodología. Si, por el contrario, no se integra y se mantiene una visión parcelada, solo tendremos un juguete regulatorio que únicamente servirá para que lleguen al mercado productos inmaduros que agudizarán el problema de acceso en un escalón posterior.

### 5.3. Uso compasivo y esquemas nacionales de acceso

Como se ha comentado anteriormente, existen programas de acceso a nivel nacional<sup>23-27</sup> por los que, en nuestra opinión, se podría (y debería) canalizar la obtención de datos de práctica clínica real como complemento a los ensayos clínicos. En especial, y una vez clarificado que no hablamos de “autorizaciones adaptativas”<sup>28</sup> sino de esquemas de desarrollo adaptativos que finalmente llevan a una única autorización, estos esquemas nacionales de acceso precoz podrían, sin un gran esfuerzo, proporcionar estos datos adicionales, salvando algunos de los escollos que se han comentado en el punto anterior.

En concreto, datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios muestran que un total de 740 pacientes recibieron MH no autorizados o autorizados pero pendientes de una decisión de precio/financiación dentro de los programas de uso compasivo a lo largo de los últimos dos años. Casi el 70% (n= 514) de los usos compasivos autorizados lo fueron en pacientes con cáncer, el 23,5% (n= 174) en hipertensión pulmonar y en fibrosis pulmonar, y el 7% (n= 52)

en enfermedades como Gaucher, Morquio, Duchenne, déficit de lipasa ácida lisosomal y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

En este contexto, es muy importante desarrollar un marco estable para los registros de ER. Los registros son necesarios con diferentes objetivos como, por ejemplo, generar conocimiento sobre la historia natural de las enfermedades, hacer frente a compromisos regulatorios después de la autorización, o sostener los esquemas de acceso al mercado. Sin embargo, aunque la tecnología está disponible, solo unos pocos registros producen regularmente datos que puedan considerarse útiles para la regulación. Los registros de MH, y también del resto de medicamentos, se centran normalmente en el estudio del medicamento y/o en el interés del titular de la autorización de comercialización y, por tanto, la utilidad para el análisis de los datos es bastante limitada. Como alternativa, los registros de ER (especialmente ultra-raras) no deberían estar vinculados al medicamento, sino a las enfermedades. Es un tema que hay que afrontar necesariamente, pero que aún dista de estar resuelto.

#### **5.4. Propuestas futuras: Propuesta de medicamentos prioritarios**

Las pequeñas y medianas empresas y/o la academia son la fuente de muchos medicamentos innovadores, pero en ocasiones carecen de capital inversor y de experiencia reguladora para realizar el desarrollo clínico y llevar los productos hasta la autorización. Además, muchas de ellas están interesadas en avanzar la investigación de sus productos lo máximo posible porque así el valor será mayor que si lo abandonan en las fases más iniciales. Esta falta de capital o experiencia

puede hacer que un producto termine retrasando su acceso al mercado o, incluso, nunca acceda, cuando con una asesoría reguladora en las primeras fases podría cambiar el resultado final.

En este contexto, la EMA ha propuesto un esquema de desarrollo nuevo llamado propuesta de medicamentos prioritarios (PRIME)<sup>29</sup>. El PRIME estaría dedicado a un subgrupo de medicamentos con el potencial de cubrir alguna necesidad de salud pública y establecería un camino específico para dichos productos con un refuerzo de su asesoría reguladora y científica. El proyecto se enmarca en una plataforma europea de iniciativas nacionales para apoyar la innovación que identificaría este tipo de productos en fases muy iniciales de su desarrollo y estaría basado en los criterios de la evaluación acelerada y algunos elementos de la autorización condicionada (enfermedad seriamente debilitante o potencialmente mortal, necesidad médica no cubierta, actividad potencial prometedora) o hasta qué punto se espera que tenga un impacto importante en la práctica médica o la magnitud de su valor añadido. Esta referencia a la magnitud del valor añadido es la primera vez que aparece dentro del procedimiento de autorización porque, aunque en la legislación de MH se habla de beneficio significativo, en la práctica la magnitud del cambio no influye.

## **6. CONCLUSIÓN**

La regulación actual de MH ha promovido la investigación, desarrollo y existencia de los mismos pero su desarrollo e implementación ha encontrado algunas limitaciones que han generado tensión, sobre todo, en el acceso de los pacientes a estos medicamen-

tos. Las legislaciones europea y nacional de ensayos clínicos debe favorecer el desarrollo de MH al simplificar los procedimientos. Sin embargo, es necesario poner en marcha nuevas herramientas de autorización y acceso que, sin reducir los estándares de la autorización, faciliten el acceso a los medicamentos en general y los MH en particular desde una perspectiva en la que investigación, regulación y acceso conformen un círculo que se retroalimente para generar conocimiento y soluciones a problemas concretos.

## REFERENCIAS

- Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*. 2015; 10: e0140002.
- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
- European Medicines Agency. Orphan Medicines Figures 2000/2014 Update 01/01/2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf) [Consultado el 3 de noviembre de 2015].
- Kanters TA, Hakkaart L, Rutten-van Mólken MP, Redekop WK. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015; 15: 557-9.
- Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 109.
- Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 2010; 97: 173-9.
- McCabe C. Balancing economic, ethical and equity concerns in orphan drugs and rare diseases. *EJHP*. 2010; 16: 22-4.
- Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010; 95: 216-28.
- Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. *BMJ*. 2014; 348: g1445.
- Brian P. O'Sullivan, David M. Orenstein, Carlos E. Milla. Pricing for orphan drugs. Will the market bear what society cannot? *JAMA*. 2013; 310: 1343-4.
- Lincker H, Ziogas C, Carr M, Porta N, Eichler HG. Regulatory watch: Where do new medicines originate from in the EU? *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13: 92-3.
- Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
- European Medicines Agency. Annual report 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2015/04/WC500186306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186306.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 2008; 371: 2051-5.
- "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier Access. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/3c\\_prescrire\\_position\\_paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescrire_position_paper.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
- Gonsalves G, Zuckerman D. Will 20th century patient safeguards be reversed in the 21<sup>st</sup> century? *BMJ*. 2015; 350: h1500.

17. 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: 426-37.
18. 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 (EC) No 726/2004. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/stamp\\_3\\_14\\_3a\\_guideline\\_on\\_conditional\\_ma\\_-\\_public\\_consultation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/stamp_3_14_3a_guideline_on_conditional_ma_-_public_consultation.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
19. European Medicines Agency. Experience with early access tools in centralised procedure. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_6\\_c\\_early\\_access\\_tools\\_in\\_cp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_6_c_early_access_tools_in_cp_en.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
20. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
21. EMA Adaptive Pathways Pilot. Report to STAMP. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/3c\\_stamp\\_adaptive\\_pathways\\_and\\_registries\\_2.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_stamp_adaptive_pathways_and_registries_2.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
22. Dal-Ré R, Carné X. Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clí (Barc).* 2015; 144: 275-8.
23. The French scheme of Temporary Authorisation for Use (TAU). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_fr\\_tau\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_fr_tau_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
24. Early Access to Medicines Scheme (EAMS). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05\\_stamp2/5.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05_stamp2/5.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
25. Spanish routes for making available medicines to patients before authorization. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_es\\_aemps\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_es_aemps_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
26. Unmet Medical Need Strategy of famhp, moving to more adaptive pathways. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_be\\_g\\_musch\\_unmet\\_medical\\_need\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_be_g_musch_unmet_medical_need_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
27. Degrasat-Théas A, Paubel P, Parent de Curzon O, Le Pen C, Sinègre M. Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? *Pharmacoeconomics.* 2013; 31: 335-43.
28. 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: 234-46.
29. Priority medicines (PRIME) scheme. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].