



11°
tendiendo
puentes

22-25 noviembre 2023

CONGRESO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HEMATOLOGÍA Y FARMACIA
ONCOHEMATOLÓGICA

EL VALOR AÑADIDO DE LOS DATOS DIFÍCILES

Dr. José Luis Poveda Andrés

Director Gerente Departamento
de Salud Valencia La Fe
Hospital Universitario
y Politécnico La Fe
(Valencia)

El paradigma de la rareza

	EERR (<5/10.000)	ENF. COMUNES (>5/10.000)
Voz pacientes	Motor de cambio/Imprescindible	Complementaria
Invisibilidad social	Alta y frecuente	Menos frecuente
Nº condiciones	Hasta 7000	>30.000
Desconocimiento	Alto/muy alto	Variable
Gravedad/Cronicidad	Siempre	Variable
Complejidad/Incerteza	Siempre alta	Frecuentes
Guías/Protocolos	Ausentes o limitados	Frecuentes
Disponibilidad tratamientos	Ninguno o limitado	> 10.000
Tamaño mercado	Pequeño	Grande
Interés sector industrial	Bajo retorno económico	Alto retorno
Ensayo clínico	Difícil ↓ nº pacientes	Fácil ↑ nº pacientes
Uso compasivo	Necesario ↑↑↑	Variable ↑↑↑





Poner en foco
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS





CARACTERÍSTICAS

medicamentos huérfanos

1. Elevada incertidumbre
2. Elevado coste

¿DE QUÉ DATOS DISPONEMOS?

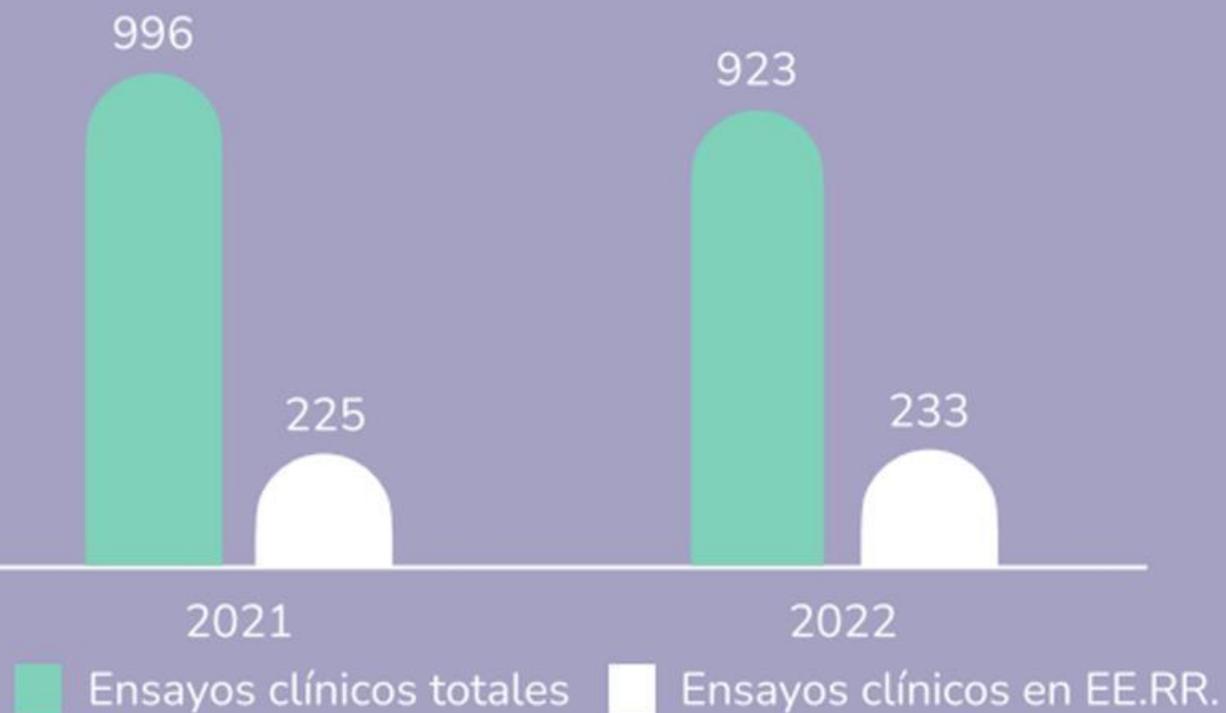


DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD



Actualmente, el **95%** de las enfermedades raras no tienen una herramienta diagnóstica o tratamiento

Nº de ensayos clínicos (2021-2022)



El **25%** de los ensayos clínicos autorizados en España en 2022, son para **investigar tratamientos para enfermedades raras**



Crece el nº de EE.CC. en EE.RR. desde 2021

EECC EN EERR POR ÁREA TERAPÉUTICA



3

TICA

Programas 'early access' de medicamentos en Europa: impacto positivo en P&R para huérfanos y oncológicos

Mayor rapidez en la disponibilidad de la innovación, así como en la recolección de datos durante la evaluación regulatoria y el desarrollo clínico, beneficios



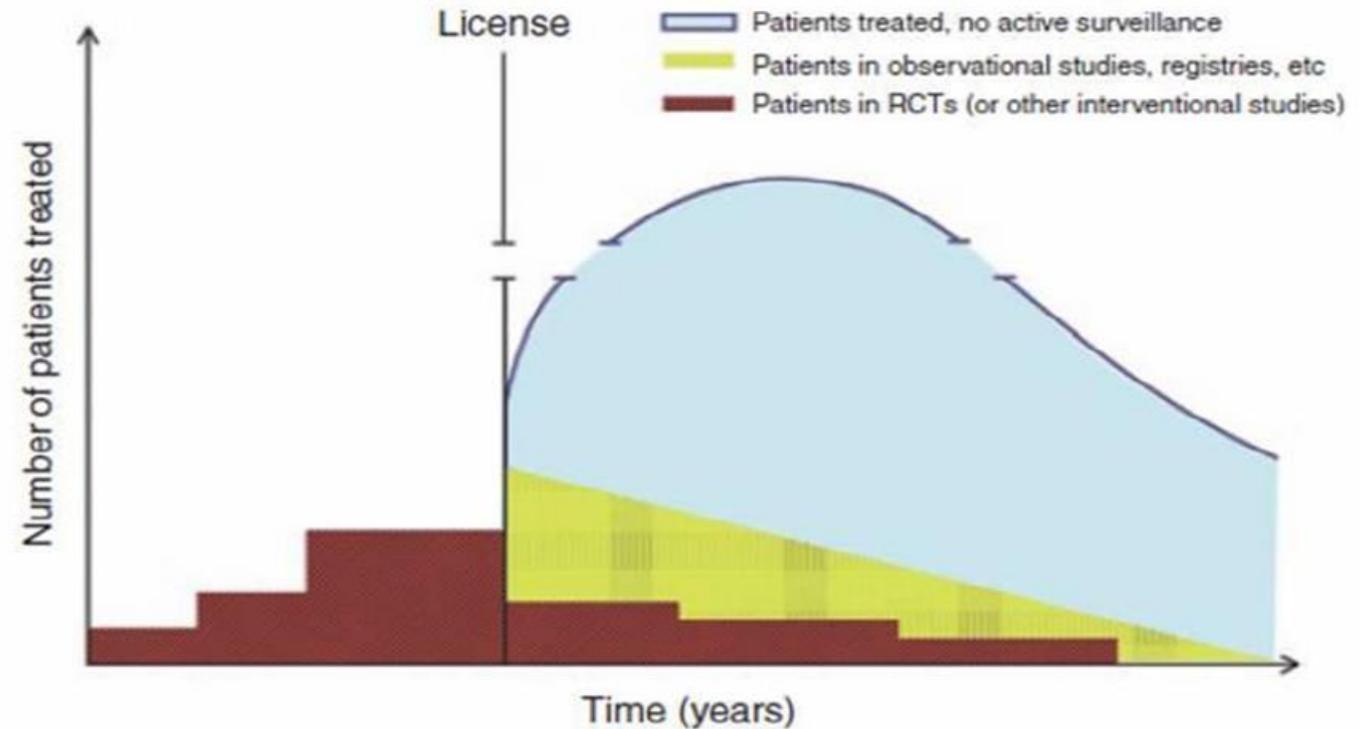
Principales características de los programas de acceso temprano en Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido

					
Programas de acceso temprano disponibles	Programa de acceso compasivo Programa de acceso temprano	Tratamiento individual Cohortes de pacientes	Fondo 5% Ley 648 Uso compasivo	Medicamentos en situaciones especiales: Pacientes individuales Cohortes de pacientes	Pacientes individuales Programa de acceso temprano a medicamentos (EAMS)
¿Existen programas específicos para medicamentos huérfanos?					
¿Se contempla la recogida de datos durante el programa?					
¿El laboratorio puede recibir pago por el medicamento?					

¿Es suficiente
la evidencia de
los EECC?



Los pacientes incluidos en EC sólo representan un **3%** del total de pacientes con la patología



Presented By Richard Schilsky at 2015 ASCO Annual Meeting

ESCASO NÚMERO DE PACIENTES



CARACTERÍSTICAS DE LOS EECC PIVOTALES

antes de la aprobación de medicamentos oncológicos huérfanos vs. no huérfanos

- Reclutan pocos pacientes
- Bajo % aleatorizados
- Sin grupo comparador
- Bajo % doble ciego
- Pocos utilizan variables de resultado final

Characteristics	No. (%) ^a		P Value
	Orphan Drug Pivotal Trials (n = 23)	Nonorphan Drug Pivotal Trials (n = 15)	
Enrollees, median (interquartile range)	96 (66-152)	290 (185-394)	<.001
Randomized, multigroup	7 (30)	12 (80)	.007
Comparator			
Active	4 (17)	7 (47)	.007
Supportive care	2 (9)	1 (7)	
Placebo	1 (4)	4 (27)	
None	16 (70)	3 (20)	
Blinding			
Double-blind	1 (4)	5 (33)	.04
Single-blind	1 (4)	0	
Open-label	21 (91)	10 (67)	
Primary trial end point reported ^b			
Disease response ^c	17 (68)	4 (27)	.04
Disease progression ^d	4 (16)	6 (40)	
Overall survival	2 (8)	4 (27)	
Other	2 (8)	1 (7)	

A row of stylized human figures made of a textured material. One figure in the foreground is red, while the others behind it are white. The figures are arranged in a line, receding into the background. The background is a plain, light grey surface.

*¿Ese %o es
representativo
de todos los
pacientes?*

Ensayos pivotaes oncológicos 2010-2021: Diferencia entre pacientes >65 años vs. <65 años

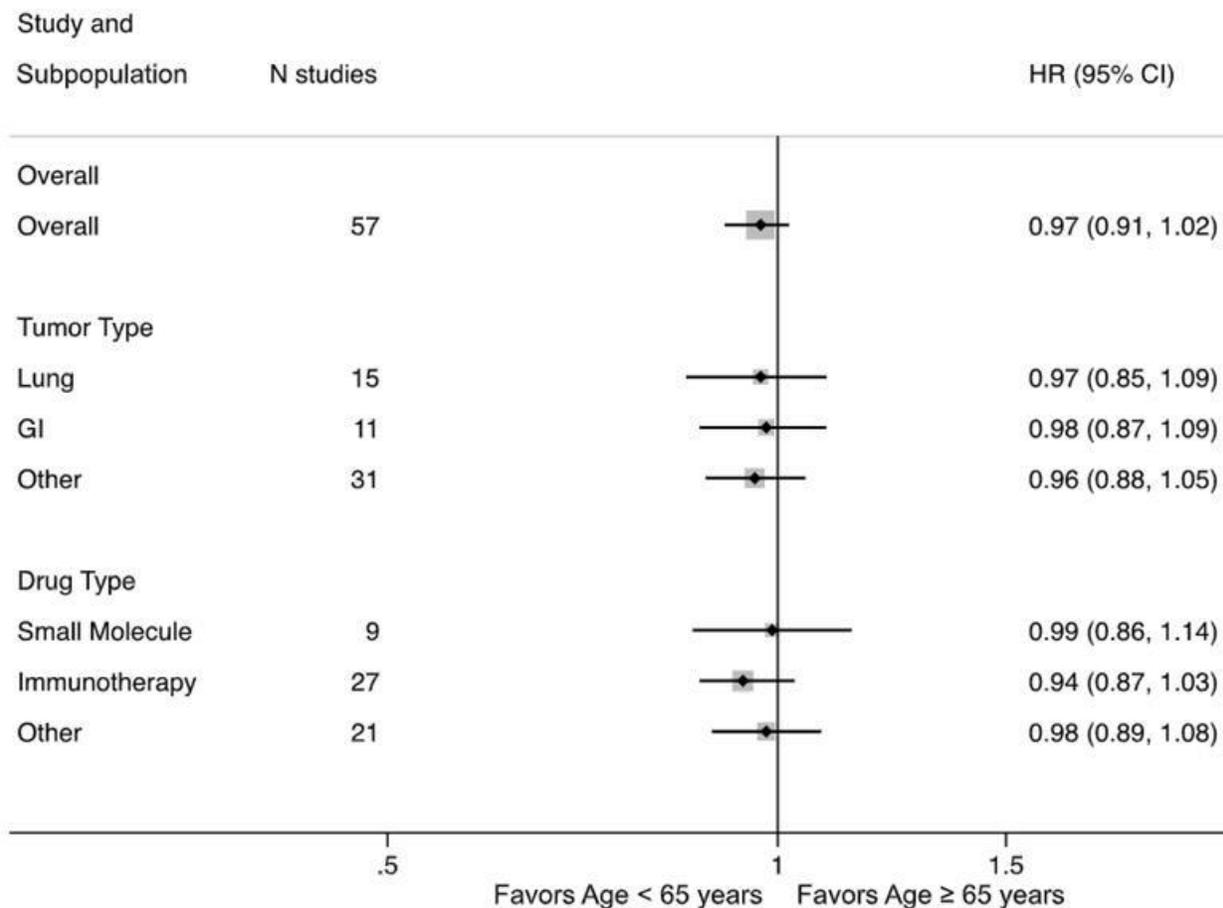
PACIENTES >65 AÑOS

38% EECC vs. 55% incidencia vida real

No hubo diferencia para la supervivencia global entre los dos grupos de pacientes



Necesario incrementar la participación en los estudios y continuar investigando los efectos diferenciados de los tratamientos según la edad.

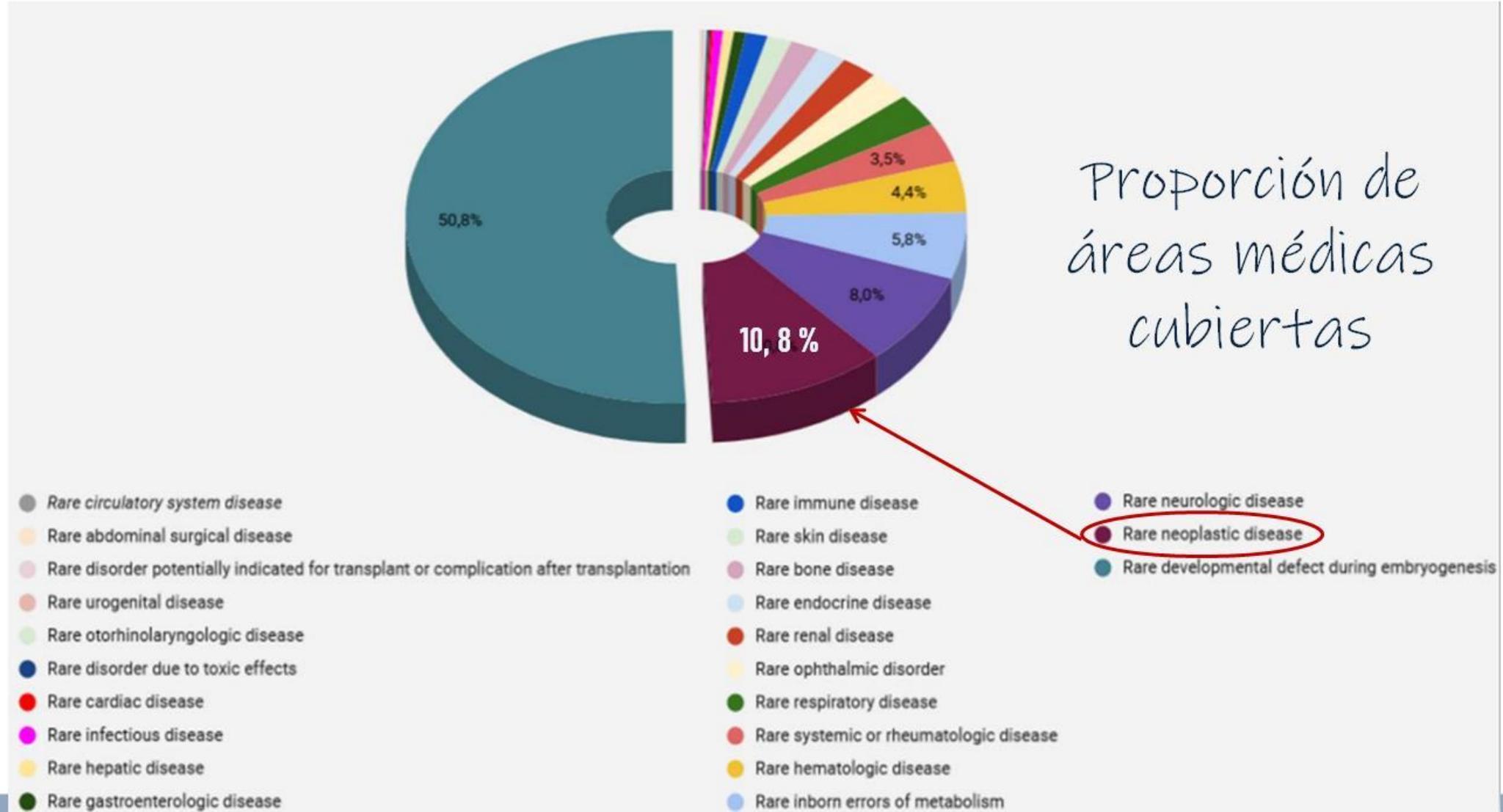


LIMITACIONES DE LOS EECC EN ONCOLOGÍA



- ✓ Falta de representabilidad y aplicabilidad
- ✓ Tiempos reducidos
- ✓ Falta de calidad (comparadores/variables)

ALTERNATIVA A EECC: registros de pacientes, cohortes y bases de datos



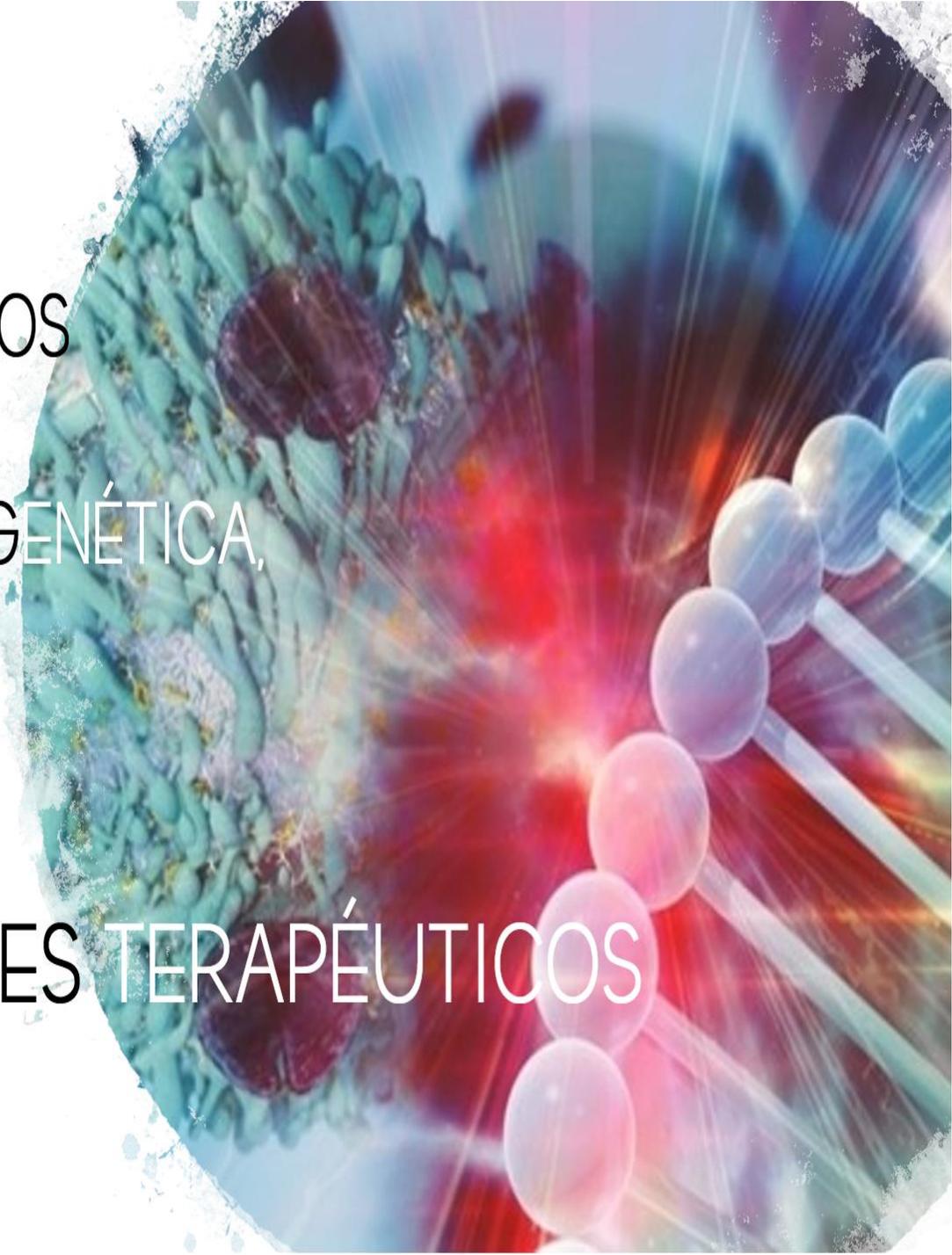
LIMITACIONES DE LOS DATOS

- ✓ EERR con pocos datos y mucha dispersión mutacional
- ✓ Incertidumbre sobre eficacia y efectos adversos
- ✓ Heterogenicidad y demora de acceso
- ✓ Elevado impacto económico



ERA

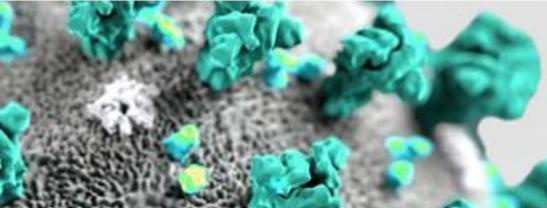
INNOVACIÓN TERAPÉUTICA
en enfermedades raras



NUEVOS CONOCIMIENTOS

NUEVAS TÉCNICAS DE GENÉTICA,
BIOLOGÍA MOLECULAR
Y CELULAR

NUEVOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS



Horizon Scanning

Medicamentos Huérfanos Oncológicos

Diciembre 2022

A. Medicamentos huérfanos oncológicos en el programa PRIME de la EMA

14



8 terapias avanzadas
1 sustancia química
5 productos biológicos

B. Medicamentos huérfanos oncológicos en evaluación por el CHMP

15



12 sustancias químicas
3 productos biológicos

C. Medicamentos y nuevas indicaciones de medicamentos huérfanos oncológicos con opinión positiva CHMP pendientes de decisión de la CE

0

D. Medicamentos y nuevas indicaciones de medicamentos huérfanos oncológicos autorizados por la CE pendientes de comercialización en España

14

Nuevos medicamentos oncológicos



3 terapias avanzadas
6 sustancias químicas
5 productos biológicos

5

Nuevas indicaciones



4 MH 3 terapias avanzadas
1 producto biológico

LISTADO DE MEDICAMENTOS ONCOHEMATOLÓGICOS INCLUIDOS EN EL PROGRAMA PRIME



Official address: Domenico Scarlatti laan 6 • 1053 HS Amsterdam • The Netherlands
Address for visits and deliveries: Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send us a question: Go to www.ema.europa.eu/contact Telephone: +31 (0)86 781 6000

An agency of the European Union



16 October 2023

EMA/521657/2016

Human Medicines Evaluation

List of medicines currently in PRIME scheme

23

16 ATM
5 biológicos
1 Químico
1 Radiofarmaco

69,56%

Name*	Substance type	Therapeutic area	Therapeutic indication	Type of data supporting request	Type of applicant	Date of granting PRIME eligibility
ABSK021	Chemical Medicinal Product	Oncology	Treatment of tenosynovial giant cell	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	25/05/2023
ADP-A2M4 (transduced CD4+ and CD8+ cells)	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of HLA-A*02 positive patients with	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	23/07/2020
AMB-05X	Biological Medicinal Product	Oncology	Treatment of tenosynovial giant cell	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	15/12/2022
ARI-0001	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of patients older than 25 years with	Nonclinical + Clinical exploratory	Academic sector	16/12/2021
Asunercept	Biological Medicinal Product	Oncology	Treatment of glioblastoma	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	18/05/2017
Autologous anti-CD19/CD20 CAR T	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of patients with relapsed and	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	17/10/2019
Autologous CD34+ cells transduced with lentiviral	Advanced Therapy Medicinal Product	Haematology -	Treatment of transfusion-dependent β-	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	20/09/2018
Autologous CD34+ enriched cells	Advanced Therapy Medicinal Product	Haematology -	Treatment of Fanconi anaemia Type A	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	12/12/2019
Autologous CD4 and CD8 T cells transduced	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of HLA-A*0201, HLA-A*0205, or	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	21/07/2016
Bomedemstat	Chemical Medicinal Product	Haematology -	Treatment of myelofibrosis	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	23/07/2020
BNT211	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of testicular germ cell tumours	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	23/06/2022
CD30-directed genetically modified	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of classical Hodgkin lymphoma	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	17/09/2020
CT041(CAR-CLDN18.2 T cells)	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of patients with advanced gastric	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	11/11/2021
ECT-001-CB	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Urgent allogeneic haematopoietic stem	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	10/12/2020
Fully human anti-BCMA autologous CAR T Cell	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of patients with relapsed and/or	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	19/09/2019
Glenzocimab	Biological Medicinal Product	Haematology -	Treatment of acute ischemic stroke	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	21/07/2022
Iopofosine I-131	Radiopharmaceutical Medicinal Product	Oncology	Treatment of patients with Waldenström's	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	14/09/2023
Lacutamab	Biological Medicinal Product	Oncology	Treatment of patients with Sézary Syndrome	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	12/11/2020
Magrolimab	Biological Medicinal Product	Oncology	Myelodysplastic Syndromes	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	15/10/2020
mRNA-4157, V340	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of melanoma	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	30/03/2023
Obecabtagene autoleucel/ AUTO1	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of relapsed or refractory B cell acute	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	25/03/2021
Recombinant adeno-associated viral vector	Advanced Therapy Medicinal Product	Haematology -	Treatment of haemophilia B	Nonclinical + Clinical exploratory	SME	28/02/2019
Tasadenoturev (Adenovirus serotype 5	Advanced Therapy Medicinal Product	Oncology	Treatment of recurrent glioblastoma in patients	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	21/07/2016

Tipos de medicamentos de terapia avanzada (MTA)



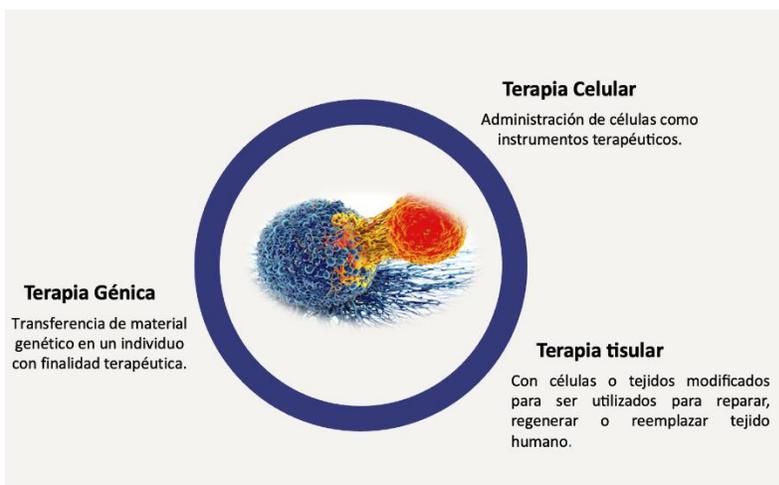
MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO Y
BIENESTAR SOCIAL

PLAN DE ABORDAJE DE LAS TERAPIAS AVANZADAS EN EL
SISTEMA NACIONAL DE SALUD: MEDICAMENTOS CAR

Aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de
Noviembre de 2018

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA) de uso humano están basados en:

- ✓ **Genes** (terapia génica) 
- ✓ **Células** (terapia celular)  **CAR-T**
- ✓ **Tejidos** (ingeniería tisular)



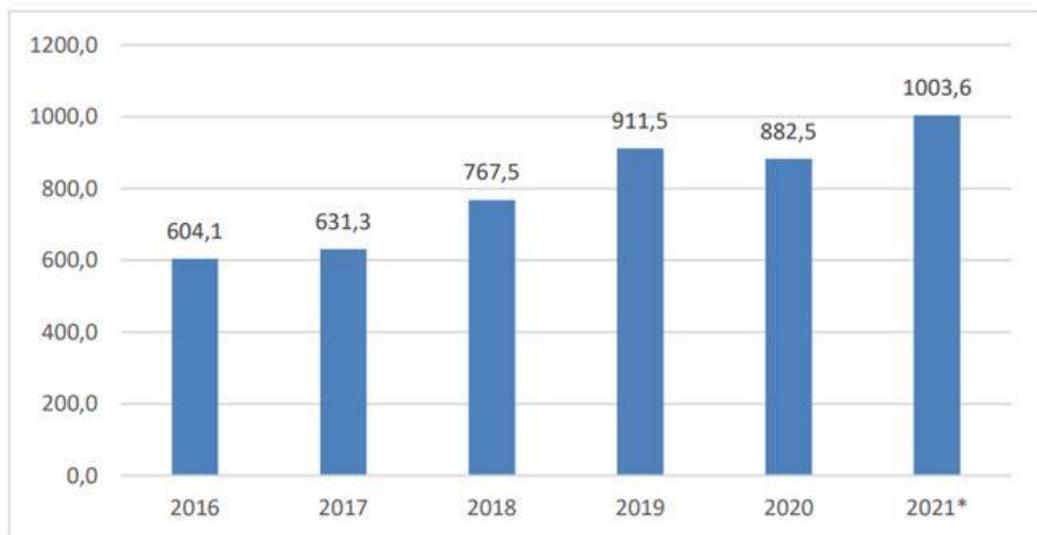
- Nueva era de terapias con beneficio disruptivo en enfermedades con pocas o nulas opciones de tratamiento
- *One-shoot*
- Coste elevado
- Ensayos clínicos con ciertas especificidades
- Incertidumbre en el balance riesgo-beneficio y sobre los efectos a largo plazo

ELEVADO IMPACTO ECONÓMICO



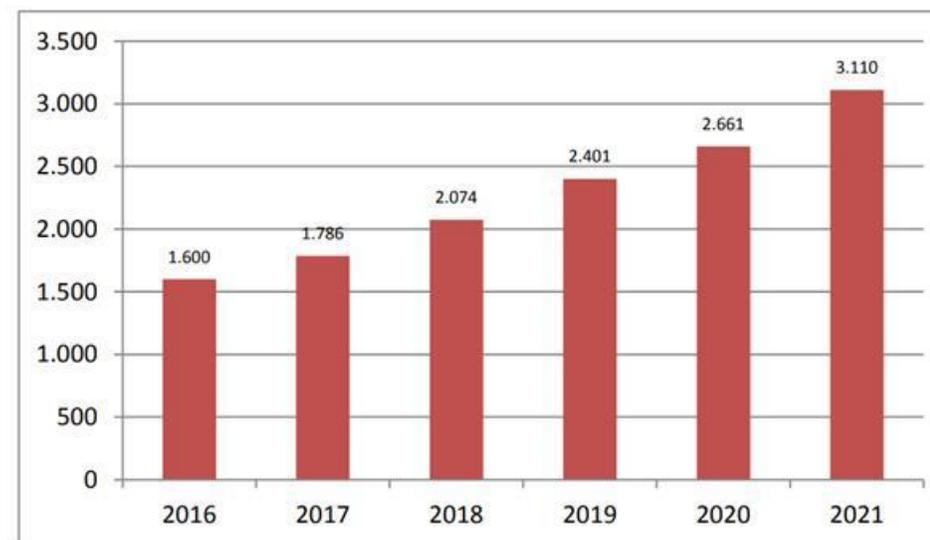
EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN PVL-DEDUCCIÓN RDL (MILLONES €)

Medicamentos huérfanos

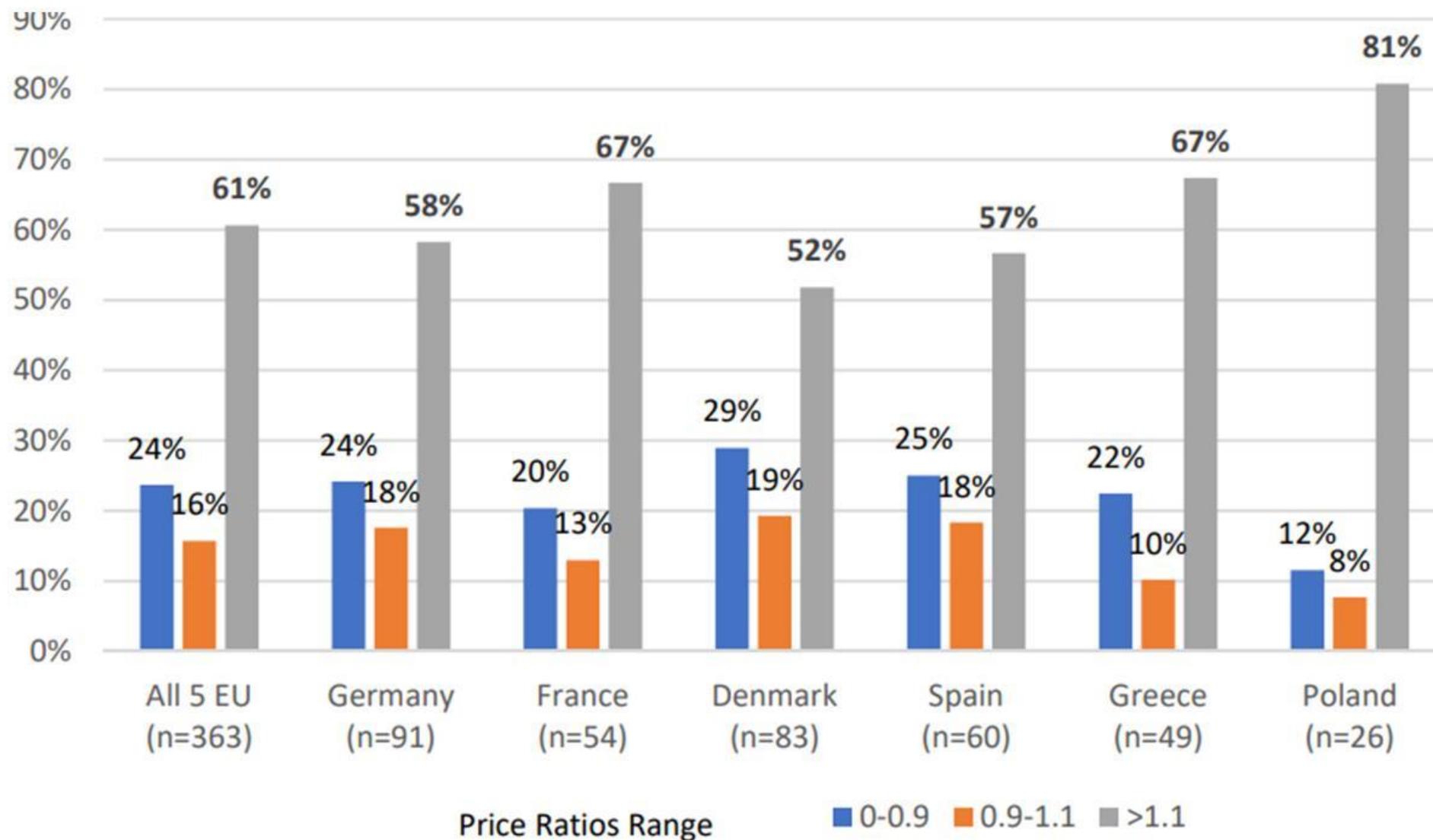


* Datos de 2021 estimados a diciembre, ya que en la actualidad solo se dispone de información para los meses de enero a noviembre

Medicamentos oncológicos



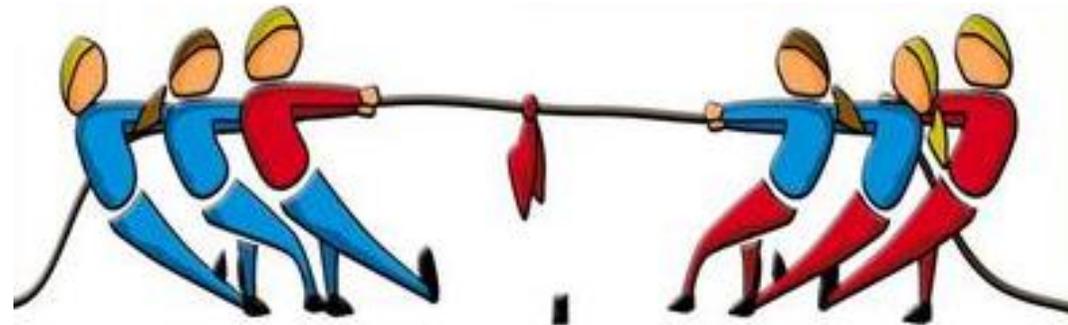
RATIO PRECIO EEUU/PRECIO EN UE por país





LA TORMENTA PERFECTA

La financiación de medicamentos en España: un equilibrio de fuerzas



... y la sociedad también



La naturaleza es probabilística.

La información, incompleta.

Los resultados, esenciales.

Los recursos, limitados.

Pero las decisiones son inevitables.

Weinstein, MC & Fineberg HV (1980)



Serias dificultades

A LA HORA DE DECIDIR SI UN MEDICAMENTO HUÉRFANO:

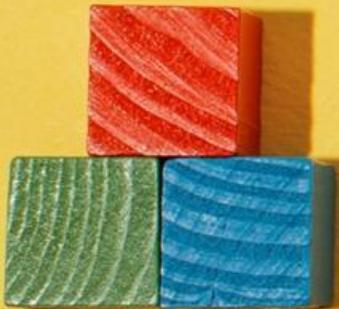
1. SE AUTORIZA 
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



2. SE COMERCIALIZA Y FINANCIA 

EQUILIBRIO EN LOS PROCESOS REGULATORIOS

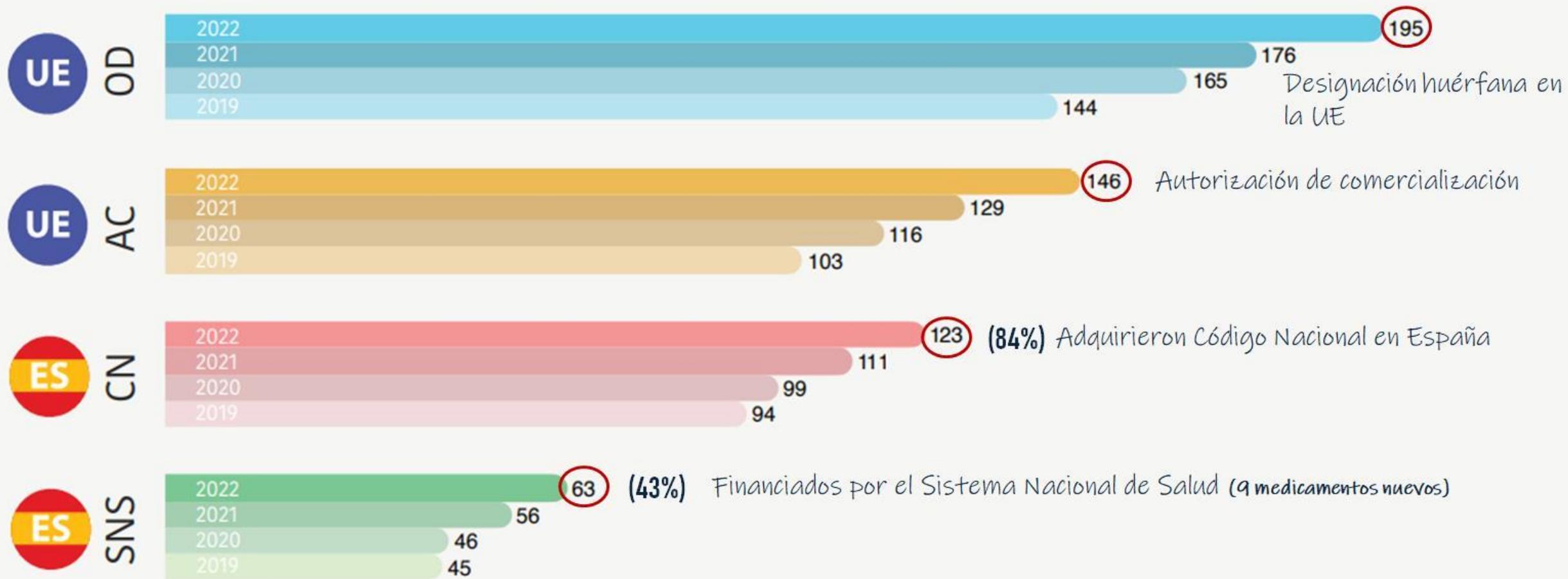
*Velocidad
de acceso*



*Evidencia
requerida*



Evolución de los indicadores UE y España 2019-2022



MMHH

148

AC EMA



EXPECTATION



MMHH

148 AC EMA



77 Finaciados

EXPECTATION

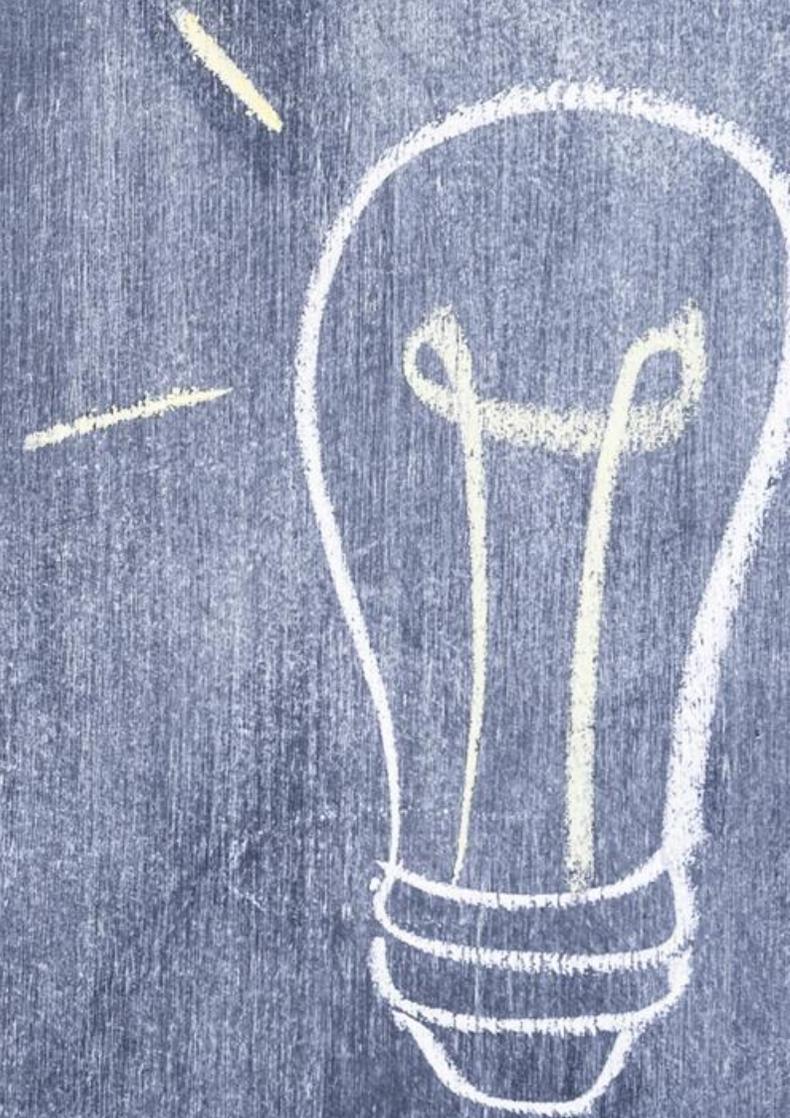


REALITY



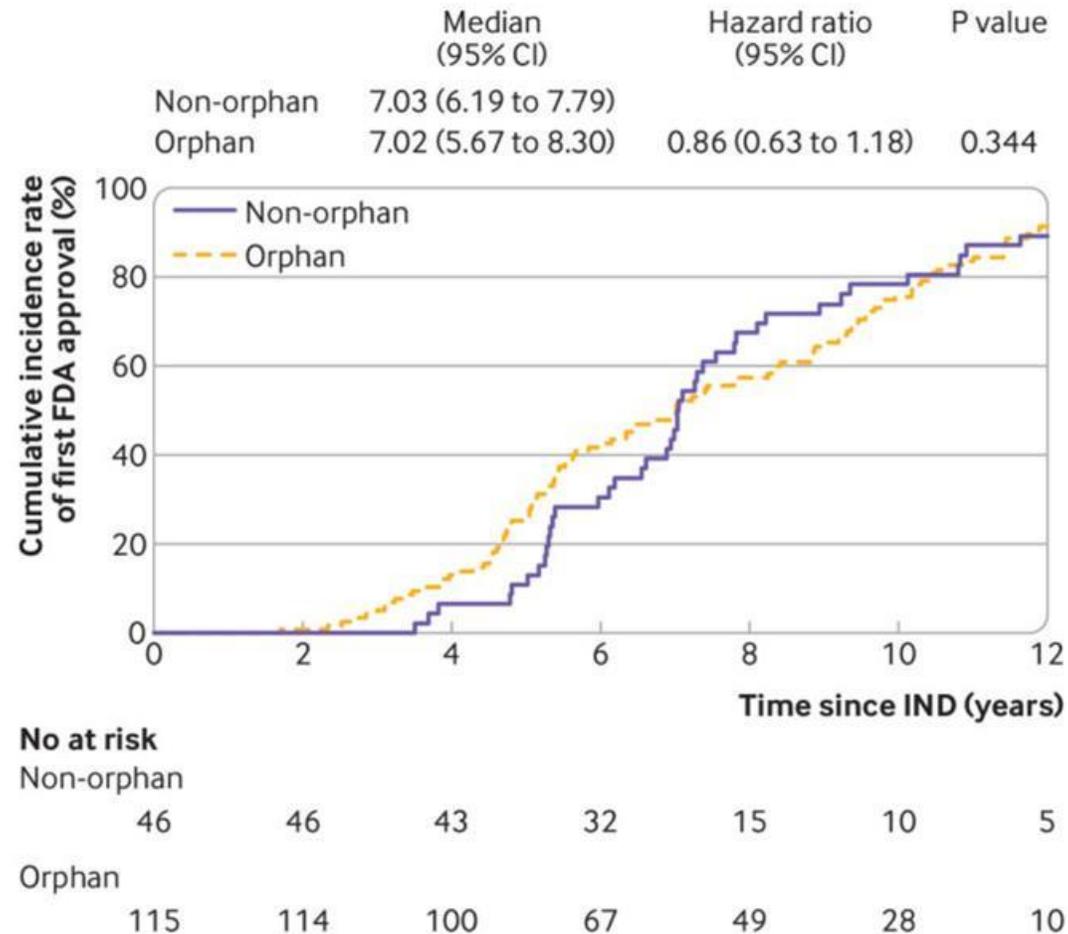
JUSTIFICACIÓN DE ACCESO A MEDICAMENTOS CON EVIDENCIA LIMITADA

- Enfermedades con **alternativas de tratamiento limitadas**
- **Urgencia de tratamiento** en enfermedades degenerativas o con poca esperanza de vida
- **Coste de oportunidad** para pacientes con necesidades médicas no cubiertas
- Dificultad y elevado coste de investigación en **pequeñas poblaciones con grandes necesidades**
- **Rápida difusión** de la evidencia generada
- **Demanda social** de acceso a la innovación

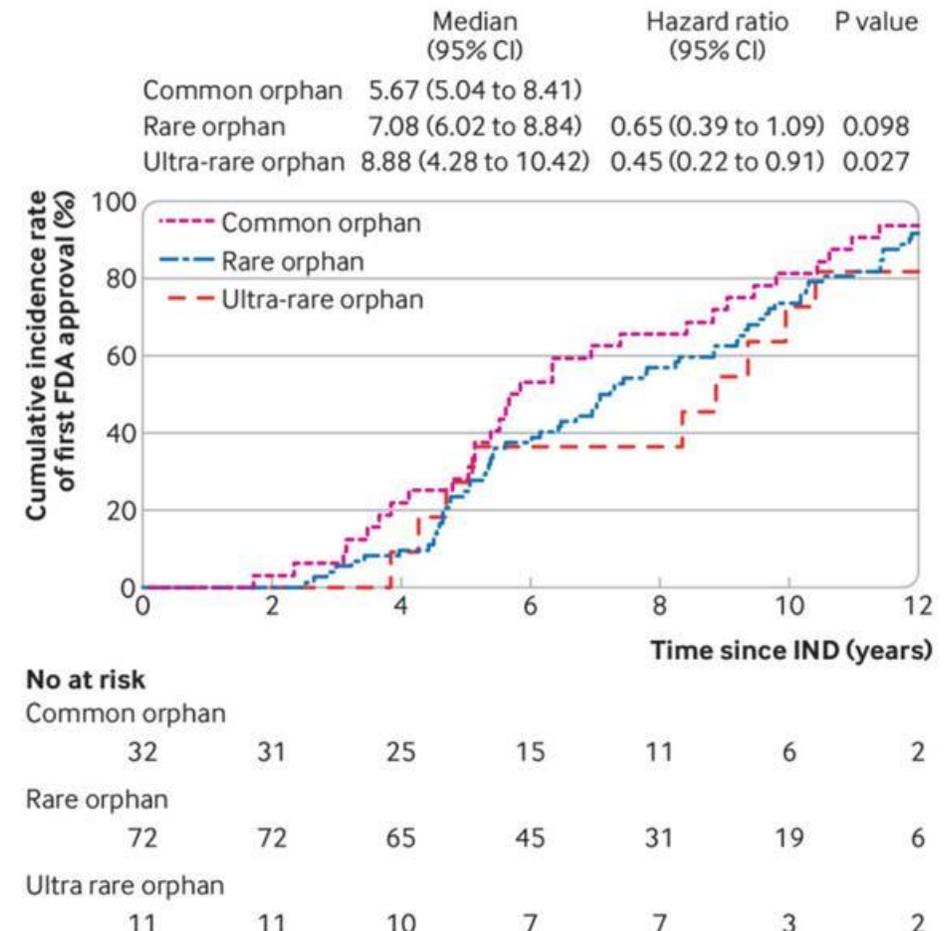


TIEMPO DESDE LA SOLICITUD DE NUEVO MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (IND) HASTA LA PRIMERA APROBACIÓN DE LA FDA

Incidencia acumulada de la primera aprobación de la FDA para medicamentos contra el cáncer con designación huérfana y no huérfana



Incidencia acumulada de la primera aprobación de la FDA para medicamentos contra el cáncer con designaciones huérfanas para enfermedades comunes, raras y ultrararas.



Retos y oportunidades en el diseño de ensayos clínicos

Trial design	Features	Advantages	Disadvantages	Challenges
Basket	One molecular alteration, multiple histologies	-Rare molecular alterations -Test treatment in diverse tumor types in parallel	-Alterations are not driver in every tumor type -Different mechanisms of resistance based on tumor type -Lack of comparative arm	Recruiting rare subsets across multiple disease types
Umbrella	One histology, multiple molecular alterations	-Biomarker assessment -Improved enrollment rates when biomarker prevalence is low -Parallel evaluation of multiple treatment agents -Flexibility of dropping failing drugs	-Inadequate sample size -Multiple treatments matching molecular alterations -Suboptimal selection of treatment targets	Intra-patient heterogeneity of molecular findings, making it difficult to categorize patients
Platform	Combines umbrella and basket features to create broad-based trial	-Allows the addition or exclusion of new investigational arms during the trial -Enables evaluation of multiple hypotheses in a single protocol -Shortens time -Lowers costs	-Complicated design -Administrative and logistical complexity -Long-term nature -High execution costs	Complexity of statistical analysis and of monitoring of extremely heterogeneous patient groups
Adaptive	During the course of the study, the trial is changed as data are collected and analyzed	-Drops ineffective arms early -Modifies patient randomization to more effective treatments -Improves biomarker selection -Requires fewer participants -Requires shorter follow-up time	-Complicated design -Administrative and logistical complexity -Miss important secondary outcome data due to early elimination of treatment arms	Dependent on intense statistical monitoring; constant need to adapt the design may make the interpretation of the results difficult
Telescope (seamless)	Seamless transition from phase I to II and sometimes to III	-Combines learning and confirmatory stages -Shortens duration of drug development and approval -Reduces administrative costs -Reduces effort -Focuses on promising treatments to be used in later trial stages -Drops failing treatments early -Focuses on responding subpopulations in later trial stages	-Design complexity	Designing all phases of the trial (I, II and III) without taking into consideration preliminary data from phase I trial. The long time period required to complete the study, which may be associated with change in practice and experimental drugs that gain regulatory approval in the interim, therefore making the interpretation of the results challenging
N-of-1	Personalized combination therapy; Patient-centric trial where each patient gets a customized therapy. The efficacy of the matching strategy rather than the individual therapies is evaluated	-Based on unique patient characteristics and tumor profile -Addresses molecular complexity and heterogeneity -Customized treatment	-Lack of comparator -Heterogeneity of treatments -Complexity of analysis/statistical algorithms	Difficult fit between individualized therapy and the way clinical oncology is practiced wherein physicians often specialize in specific types of cancer Rarity of patient characteristics Need to analyze the robustness of the strategy (algorithm) for matching, rather than drug combinations, since the latter differ from patient to patient

Retos y oportunidades en el diseño de ensayos clínicos

Trial design	Features	Advantages	Disadvantages	Challenges
Exceptional responders	In-depth understanding of unusual patients	<ul style="list-style-type: none"> -Biomarker identification -Highlights molecular pathways associated with response to treatments 	<ul style="list-style-type: none"> -Rare cases -Requires validation 	Lack of uniformity in available biomarker data and correlation with patient characteristics and clinical outcomes
Registry protocols	Structured real-world data	<ul style="list-style-type: none"> -Collection of data in parallel: cancer incidence, patient demographics, treatment patterns, molecular profiling data, and clinical outcomes -Enables correlations -Lower costs 	<ul style="list-style-type: none"> -Complex analysis 	Need to analyze the robustness of the strategy (algorithm) for matching, rather than drug combinations, since the latter differ from patient to patient
Real-world data	Data derived from electronic medical records and insurance data, as examples	<ul style="list-style-type: none"> -Collection of data in parallel: cancer incidence, patient demographics, treatment patterns, molecular profiling data, and clinical outcomes -Enables correlations -Lower costs -Results are representative of population -Safety data on vulnerable subpopulations -Accelerates drug approval 	<ul style="list-style-type: none"> -Inaccurate reporting -Data discrepancies -Subjective assessment of benefit -Machine learning may improve information synthesis 	<ul style="list-style-type: none"> Lack of structuring of data Inaccuracies propagated in the medical records, due to cloning of notes and lack of routine secondary checks Difficulty harmonizing records to draw conclusions
Patient-reported outcomes	Patients report outcomes, often via digital devices	<ul style="list-style-type: none"> -Improves symptom control -Improves quality of life -Minimizes emergency department visits/hospitalizations -Improves patient survival -Improves physician-patient communication -Increased access to communication with treating team in case of limited access to hospital (rural areas) -Increased access to communication with treating team during COVID-19 pandemic 	<ul style="list-style-type: none"> -Cost of applications -Difficulty in using the technology -Under-reporting of symptom severity -Underestimated symptom severity 	Lack of medical knowledge on the part of patients may influence their interpretation of clinical events
Home-based trials	Patients stay at home—the trial comes to them rather than having them travel to the trial	<ul style="list-style-type: none"> -Increased access to innovative treatments in case of limited access to site-based clinical trials -Increased access to innovative treatments during COVID-19 pandemic -Facilitates patients with difficulties in traveling 	<ul style="list-style-type: none"> -Patient recruitment -Monitoring issues -Patient safety 	Difficulty in recruiting patients with rare subsets and challenges in proactively engaging their physicians

APLICACIONES DE RWE...

Complementar la
información
obtenida de los
ensayos clínicos



APLICACIONES DE RWE...

Definir subpoblaciones
de pacientes y áreas de
efectividad de los fármacos





¿COINCIDEN SIEMPRE LOS DATOS DE LOS EECC Y RWE?

Oncologic orphan drugs approved in the EU – do clinical trial data correspond with real-world effectiveness?

Yvonne Schuller^{1*}, Marieke Biegstraaten¹, Carla E. M. Hollak¹, Heinz-Josef Klumpen², Christine C. Gispen-de Wied³ and Violeta Stoyanova-Beninska³

40% de los medicamentos

huérfanos oncológicos autorizados no mostraron beneficio clínicamente relevante en SG en RWE



Brecha eficacia-efectividad

Todos los medicamentos huérfanos con altas puntuaciones en la **escala ESMO-MCBS** mostraron una buena efectividad en el mundo real



ESMO-MCBS: Herramienta de valor en la evaluación de medicamentos y decisiones de reembolso

Vigilancia postcomercialización



Especialmente importante para medicamentos huérfanos con **autorización de comercialización condicional/excepcional**

APLICACIÓN DE IA PARA GENERACIÓN DE EVIDENCIA BASADA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

BRIEF REPORT

Understanding Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions on Medical Product Effectiveness

Nirosha Mahendraratnam^{1*}, Kerra Mercon¹, Mira Gill¹, Laura Benzing¹ and Mark B. McClellan¹

—————→ **RWE** aplicada en procesos
regulatorios de aprobación de
medicamentos dirigidos a **BEER**

Table 1 Special considerations for medical product approval stratified by disease area and study design type stratified by inclusion of RWE in the product label

	Medical products (n = 34)			
	Oncology n (%)	Hematology n (%)	Neurology n (%)	Other ^a n (%)
Number of submissions	9 (26)	6 (18)	4 (12)	15 (44)
Approval type				
Original approval	7 (78)	5 (83)	4 (100)	12 (80)
Labeling change	1 (11)	1 (17)	0 (0)	2 (13)
Original approval and labeling change	1 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
Designation				
Orphan designation	7 (78)	6 (100)	4 (100)	11 (73)
Indicated for pediatric use	2 (22)	4 (67)	4 (100)	9 (60)
Indicated for use in rare diseases	5 (56)	5 (83)	4 (100)	4 (27)
	RWE included in label ^b n (%)	RWE not included in label ^c n (%) ^e	Unknown ^d n (%)	
Number of submissions	20 (59)	12 (35)	2 (6)	
Study design				
Randomized	2 (10)	0 (0)	1 (50)	
External control/Benchmark	8 (40)	10 (83)	0 (0)	
Cohort	1 (5)	1 (8)	0 (0)	
Case series	8 (40)	0 (0)	1 (50)	
Natural history	1 (5)	1 (8)	0 (0)	

Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018–2019

Sini Marika Eskola^{1,2}, Hubertus Gerardus Maria Leufkens¹, Andrew Bate^{3,4,5}, Marie Louise De Bruin¹ and Helga Gardarsdottir^{1,6,7,*}

Real-world data/real-world evidence (RWD/RWE) are considered to have a great potential to complement, in some cases, replace the evidence generated through randomized controlled trials. By tradition, use of RWD/RWE in the postauthorization phase is well-known, whereas published evidence of use in the pre-authorization phase of medicines development is lacking. The primary aim of this study was to identify and quantify the role of potential use of RWD/RWE (RWE signatures) during the pre-authorization phase, as presented in the initial marketing authorization applications of new medicines centrally evaluated with a positive opinion in 2018–2019 ($n = 111$) by the European Medicines Agency (EMA). Data for the study was retrieved from the evaluation overviews of the European Public Assessment Reports (EPARs), which reflect the scientific conclusions of the assessment process and are accessible through the EMA website. RWE signatures were extracted into an *RWE Data Matrix*, including 11 categories divided over 5 stages of the drug development lifecycle. Nearly all EPARs included RWE signatures for the discovery (98.2%) and life-cycle management (100.0%). Half of them included RWE signatures for the full development phase (48.6%) and for supporting regulatory decisions at the registration (46.8%), whereas over a third (35.1%) included RWE signatures for the early development. RWE signatures were more often seen for orphan and conditionally approved medicines. Oncology, hematology, and anti-infectives stood out as therapeutic areas with most RWE signatures in their full development phase. The findings bring unprecedented insights about the vast use of RWD/RWE in drug development supporting the regulatory decision making.

Study Highlights

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

Real-world data/real-world evidence (RWD/RWE) is used widely postauthorization for addressing safety and effectiveness questions. It remains uncertain in how and to what extent RWD/RWE contributes to medicines development in the pre-approval phase.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

How much RWD/RWE contributes to early discovery and development, full development, registration/market access, and life-cycle management in pre-approval phase of innovative medicines approved through centralized procedure in Europe in 2018–2019.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

It is the first systematic evaluation of RWD/RWE use in pre-authorization phase of new drug applications evaluated in Europe.

HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

The study confirms that RWD/RWE contribute to medicines development, learning, and regulatory decisions in virtually all phases and across different therapeutic areas and product characteristics. RWD/RWE particularly supports conditional marketing authorizations and approval of orphan medicines.

¹Utrecht Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation, Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ²European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Brussels, Belgium; ³Global Safety, GSK, Brentford, Middlesex, UK; ⁴Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; ⁵Department of Medicine, NYU Grossman School of Medicine, New York, NY, USA; ⁶Department of Clinical Pharmacy, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ⁷Department of Pharmaceutical Sciences, School of Health Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Iceland.

*Correspondence: Helga Gardarsdottir (h.gardarsdottir@uu.nl)

Received July 14, 2021; accepted October 8, 2021. doi:10.1002/cpt.2462

USO POTENCIAL DE RWE (huellas de RWE) durante la FASE PREVIA A LA AUTORIZACIÓN, según se presentó en la solicitud inicial de autorización de comercialización de nuevos medicamentos con evaluación central de la EMA y opinión positiva en **2018-2019 (n=111)**

- Casi todos los EPAR contenían huellas de RWE para el descubrimiento (98,2%) y la gestión del ciclo de vida (100%).
- La mitad de ellos contenían huellas de RWE para toda la fase de desarrollo (46,8%), mientras que más de un tercio (35,1%) las mostraban solo en el desarrollo inicial.
- Las huellas de RWE se observaron con mayor frecuencia en medicamentos huérfanos y con aprobación condicional.
- Oncología, hematología y antiinfecciosos fueron las áreas terapéuticas que contenían la mayoría de las huellas de RWE en toda la fase de desarrollo.

Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence?

Robert Flynn^{1,2,†}, Kelly Plueschke^{1,†}, Chantal Quinten¹, Valerie Strassmann³, Ruben G. Duijnhoven^{1,4}, Maria Gordillo-Marañón^{1,5}, Marcia Rueckbeil^{1,6}, Catherine Cohet¹ and Xavier Kurz^{1*}

Information derived from routinely collected real-world data has for a long time been used to support regulatory decision making on the safety of drugs and has more recently been used to support marketing authorization submissions to regulators. There is a lack of detailed information on the use and types of this real-world evidence (RWE) as submitted to regulators. We used resources held by the European Medicines Agency (EMA) to describe the characteristics of RWE included in new marketing authorization applications (MAAs) and extensions of indication (EOIs) for already authorized products submitted to the EMA in 2018 and 2019. For MAAs, 63 of 158 products (39.9%) contained RWE with a total of 117 studies. For 31.7% of these products, the RWE submitted was derived from data collected before the planned authorization. The most common data sources were registries (60.3%) followed by hospital data (31.7%). RWE was mainly included to support safety (87.3%) and efficacy (49.2%) with cohort studies being the most frequently used study design (88.9%). For EOIs, 28 of 153 products (18.3%) contained RWE with a total of 36 studies. For 57.1% of these products, studies were conducted prior to the EOIs. RWE sources were mainly registries (35.6%) and hospital data (27.0%). RWE was typically used to support safety (82.1%) and efficacy (53.6%). Cohort studies were the most commonly used study design (87.6%). We conclude that there is widespread use of RWE to support evaluation of MAAs and EOIs submitted to the EMA and identify areas where further research is required.

"Real-world evidence" (RWE) has been defined as the information derived from analysis of routinely collected real-world data (RWD) relating to a patient's health status or the delivery of health care from a variety of sources other than traditional clinical trials.¹ The use of RWE to support regulatory decision making is not new. For decades, such data have been used in the postauthorization phase for safety signal evaluation, risk management, and for studies to support life cycle benefit-risk evaluation. A review of postmarketing assessments conducted by the European Medicines Agency (EMA) in 2019, showed that noninterventional studies commonly contributed to the evaluation of referrals related to both products' safety and efficacy.² Although randomized clinical trials (RCTs) represent the gold standard for studying drug efficacy because they prevent systematic bias in allocation of treatment,³ they cannot answer certain questions, for example, effectiveness under normal conditions of use, and may not be practical in some circumstances, for example, in very rare diseases or populations. The rapid pace

of change in the scientific and technological landscapes is shifting the regulatory landscape. An increasing number of medicines, such as advanced therapy medicinal products (ATMPs) and orphan products for conditions with significant unmet need, face challenges when aligning with the traditional drug development pathway, where traditional RCTs may be unfeasible, unethical, or less well suited to "precision medicines" that increasingly require analysis on subsets of patients on complex treatment pathways.^{1,4,5}

Whereas methodological challenges remain before RWE can become a routine part of decision making across all parts of drug development,⁶ RWE can still have a substantial impact on regulatory decision making, for example, by informing on the natural history of disease and standards of care, by contextualizing results of uncontrolled trials when used as comparator groups of patients for single arm trials, or by collecting follow-up data to generate postauthorization evidence on long-term safety and effectiveness of medicinal products.¹

¹Data Analytics and Methods Task Force, European Medicines Agency, Amsterdam, The Netherlands; ²Medicines Monitoring Unit, University of Dundee, Dundee, UK; ³Pharmacovigilance Office, Quality and Safety of Medicines, Human Medicines Division European Medicines Agency, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁵Institute of Cardiovascular Science, Faculty of Population Health, University College London, London, UK; ⁶Department of Medical Statistics, University Hospital Aachen, Aachen, Germany. *Correspondence: Xavier Kurz (Xavier.Kurz@ema.europa.eu)

[†]Contributed equally as joint first authors. The views expressed in this article are the personal views of the authors and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the European Medicines Agency or one of its committees or working parties.

Received March 1, 2021; accepted October 13, 2021. doi:10.1002/cpt.2461

CARACTERÍSTICAS DE RWE incluidas en nuevas autorizaciones de comercialización y extensiones de indicación presentadas a la EMA en 2018 y 2019

- **Autorización de comercialización:** 63 de 158 productos (39,9%) contenían RWE con un total de 117 estudios; en el 31,7% de estos productos, la RWE incluida se derivaba de datos recogidos antes de la fecha de autorización prevista. Las fuentes fueron sobre todo registros (60,3%) seguido de datos de hospital (31,7%).
- **Extensión de indicación:** 28 de 153 productos (18,3%) contenían RWE con un total de 36 estudios; en el 57,1% de estos productos, los estudios se realizaron antes de la extensión de indicación. Las fuentes de RWE fueron sobre todo registros (35,6%) y datos de hospitales (27,0%).
- En ambos casos, AC y EI, la RWE fue principalmente incluida para apoyar los argumentos de seguridad y efectividad y se utilizaron sobre todo estudios de cohortes.

REAL WORLD EVIDENCE *en enfermedades raras*

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES

Superando la baja prevalencia y la dispersión geográfica

CONTRIBUCIÓN EN POST-COMERCIALIZACIÓN

Especialmente cuando hay falta de información sobre la seguridad y eficacia (medicamentos huérfanos con aprobación acelerada)

RECONOCIMIENTO POR AGENCIAS REGULADORAS

Pueden imponer estudios de seguridad para obtener más información sobre medicamentos autorizados y medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos.

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Registro europeo de estudios post-autorización: más estudios para medicamentos huérfanos vs. no huérfanos.

RED DE BASES DE DATOS

Necesidad de superar los desafíos asociados con la falta de información precomercialización.

APLICACIONES DE RWE...

*Reducir la incertidumbre
en la evaluación de
nuevos medicamentos*



APLICACIONES DE RWE...



*Mejorar el acceso a los
nuevos medicamentos*

POSITION STATEMENT

Open Access



Registries for orphan drugs: generating evidence or marketing tools?

Carla E. M. Hollak^{1,2*}, Sandra Sirrs³, Sibren van den Berg², Vincent van der Wel², Mirjam Langeveld¹, Hanka Dekker⁴, Robin Lachmann⁵ and Saco J. de Visser²

Abstract

Independent disease registries for pre-and post-approval of novel treatments for rare diseases are increasingly important for healthcare professionals, patients, regulators and the pharmaceutical industry. Current registries for rare diseases to evaluate orphan drugs are mainly set up and owned by the pharmaceutical industry which leads to unacceptable conflicts of interest. To ensure independence from commercial interests, disease registries should be set up and maintained by healthcare professionals and patients. Public funding should be directed towards an early establishment of international registries for orphan diseases, ideally well before novel treatments are introduced. Regulatory bodies should insist on the use of data from independent disease registries rather than company driven, drug-oriented registries.

Keywords: Registries, Orphan drugs, Real world data, Disease registries

- Registros postcomercialización como herramientas de marketing
- **Necesidad de registros independientes** de la industria para EERR para evitar conflictos de interés
- Importancia de generar datos independientes: **Implicación de profesionales de la salud y organizaciones de pacientes**
- Datos pueden utilizarse para **(re)evaluar decisiones de autorización/reembolso** y orientar el manejo óptimo de pacientes en el tratamiento de enfermedades raras



Serias dificultades

A LA HORA DE DECIDIR SI UN MEDICAMENTO HUÉRFANO:

1. SE AUTORIZA 
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2. SE COMERCIALIZA Y FINANCIA 







agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



+ 300 informes publicados desde 2013

CASI UN TERCIO SON DE MMHH

Proceso de evaluación de las MEDICAMENTOS HUERFANOS

Evaluación clínica



Características de la evaluación en los IPT

- Realizada por el grupo de evaluación terapéutica de REvalMED
- Determinación de los comparadores adecuados
- Determinación de las variables clínicas finales y medidas de eficacia
- Comparación con los tratamientos disponibles
- Determinación del valor añadido del fármaco
- Tiempo máximo para evaluación: 20 días

Retos en la evaluación

- No hay comparador o no es adecuado
- Bajo tamaño muestral en los ensayos clínicos
- Estudios no aleatorizados
- Utilización de variables indirectas
- Carecen de datos sobre calidad de vida relacionada con la salud

Proceso de evaluación de las EERR

Evaluación económica



Características de la evaluación en los IPT

- Realizada por el grupo de evaluación farmacoeconómica de REvalMED
- Tipos de evaluación utilizada: coste-utilidad, coste-efectividad o minimización de costes
- Metodología: RAND/UCLA
- Realización del impacto presupuestario
- Tiempo máximo para evaluación: 10 días

Retos en la evaluación

- Captar el valor de terapias
- *one-shot*
- Falta de datos a largo plazo para prever el impacto económico
- Elevado impacto económico por tratamiento
- Problemas para calcular la relación coste-efectividad, ante la falta de evidencia

Medidas de control establecidas sobre presentaciones autorizadas (% sobre nuevas presentaciones de fármacos innovadores)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Acuerdo precio/volumen	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	38 (10,0%)	1 (0,3%)
Protocolo farmacoclínico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,1%)	4 (1,3%)	7 (2,5%)	3 (1,2%)	47 (12,4%)	12 (3,6%)
Riesgo compartido/pago por resultados	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (1,9%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)	43 (11,3%)	1 (0,3%)
Seguimiento	10 (3,5%)	25 (8,2%)	22 (8,3%)	36 (11,5%)	33 (12,0%)	27 (11,0%)	118 (31,1%)	90 (27,4%)
Suministro a coste inferior	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	5 (1,5%)
Coste máximo por paciente	3 (1,1%)	1 (0,3%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	5 (1,3%)	12 (3,6%)
Descuento adicional	1 (0,4%)	2 (0,7%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Techo de gasto	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (1,3%)	3 (0,9%)
Registro de pacientes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)
Suministro en función de ventas y/o edad	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Suministro tratamiento parcial/tratamiento prueba sin coste	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (0,9%)
Devolución diferencial entre PVL financiado y precio por MSE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)
Grupos de riesgo	0 (0,0%)	3 (1,0%)	4 (1,5%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)	6 (2,4%)	14 (3,7%)	4 (1,2%)
Suministro determinados pacientes sin coste	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,9%)
Medicamento fabricación no industrial excepción hospitalaria	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Precio según nº dosis suministradas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Suministro a coste inferior	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,2%)
Suministro de test sin coste	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
TOTAL	19 (6,7%)	34 (11,1%)	40 (15,0%)	53 (16,9%)	61 (22,2%)	40 (16,3%)	276 (72,6%)	142 (43,2%)

diariofarma | Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Bifimed.

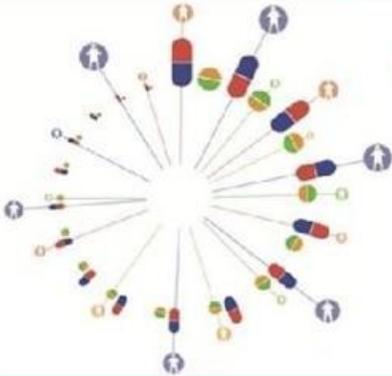
[El coste máximo por paciente emerge como medida de control en 2022 | @diariofarma](#)



BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos -

Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED)

CÓDIGO PROTOCOLO	PROTOCOLO		
621	REGISTRO SEGUIMIENTO CIBINQO EN DERMATITIS ATÓPICA GRAVE	▶ Seleccionar	▶ Informes
601	WAYLIVRA - SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR	▶ Seleccionar	▶ Informes
582	REGISTRO SEGUIMIENTO ULTOMIRIS EN SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO	▶ Seleccionar	▶ Informes
581	REGISTRO SEGUIMIENTO ULTOMIRIS EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA	▶ Seleccionar	▶ Informes
543	REGISTRO SEGUIMIENTO OLUMIANT EN DERMATITIS ATÓPICA GRAVE	▶ Seleccionar	▶ Informes
542	REGISTRO SEGUIMIENTO RINVOQ EN DERMATITIS ATÓPICA GRAVE	▶ Seleccionar	▶ Informes
541	REGISTRO SEGUIMIENTO ADTRALZA EN DERMATITIS ATÓPICA GRAVE	▶ Seleccionar	▶ Informes
521	ZOLGENSMA - ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	▶ Seleccionar	▶ Informes
501	REGISTRO SEGUIMIENTO KAFTRIO EN FIBROSIS QUÍSTICA	▶ Seleccionar	▶ Informes
481	REGISTRO SEGUIMIENTO VENCLYXTO EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA	▶ Seleccionar	▶ Informes
461	POLIVY - LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES	▶ Seleccionar	▶ Informes
441	MEPSEVII - MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII	▶ Seleccionar	▶ Informes
422	ARI-0001 - LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B	▶ Seleccionar	▶ Informes
407	TECENTRIQ - CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO	▶ Seleccionar	▶ Informes
406	TECENTRIQ - CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO	▶ Seleccionar	▶ Informes
404	LUXTURNA - DISTROFIA RETINIANA ASOCIADA A LA MUTACIÓN RPE65 BIALÉLICA	▶ Seleccionar	▶ Informes
403	CRYSVITA - RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X	▶ Seleccionar	▶ Informes
402	VEKLURY- COVID 19	▶ Seleccionar	▶ Informes
381	BESPONSА - LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	▶ Seleccionar	▶ Informes
341	DUPIXENT- DERMATITIS ATÓPICA GRAVE	▶ Seleccionar	▶ Informes
321	KYMRIAH - LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES	▶ Seleccionar	▶ Informes
301	YESCARTA-LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES	▶ Seleccionar	▶ Informes
246	YESCARTA - LINFOMA B PRIMARIO MEDIASTÍNICO DE CÉLULAS GRANDES	▶ Seleccionar	▶ Informes
243	ORKAMBI / SYMKEVI / KALYDECO - FIBROSIS QUÍSTICA	▶ Seleccionar	▶ Informes
242	ALOFISEL - FÍSTULAS PERIANALES COMPLEJAS EN ENFERMEDAD DE CROHN	▶ Seleccionar	▶ Informes
241	KYMRIAH - LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B	▶ Seleccionar	▶ Informes



VALTERMED
Sistema de Información de Valor Terapéutico de Medicamentos

@pedro_trlaca

La financiación de medicamentos en España: teoría y práctica



Artículo 92. Procedimiento para la financiación pública.

1. Para la financiación pública de los medicamentos y productos sanitarios será necesaria su inclusión en la prestación farmacéutica mediante la correspondiente resolución expresa de la unidad responsable del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, estableciendo las condiciones de financiación y precio en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.

Del mismo modo se procederá cuando se produzca una modificación de la autorización que afecte al contenido de la prestación farmacéutica, con carácter previo a la puesta en el mercado del producto modificado, bien por afectar la modificación a las indicaciones del medicamento, bien porque, sin afectarlas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios así lo acuerde por razones de interés público o defensa de la salud o seguridad de las personas.

La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se

2006 → 2022

- a) Gravedad
- b) Necesidades específicas
- c) Valor terapéutico y valor social
- d) Racionalización del gasto e impacto presupuestario
- e) Alternativas terapéuticas de menor coste
- f) Grado de innovación

DOCUMENTO INFORMATIVO SOBRE LA FINANCIACIÓN Y FIJACIÓN DE PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA



Mayo 2022

Evaluación terapéutica, con los siguientes apartados:

- Indicaciones terapéuticas autorizadas, financiadas/no financiadas y aquellas que son objeto de estudio en el expediente,
- Posología autorizada,
- Breve descripción de la enfermedad,
- Tratamiento actual disponible,
- Evaluación de la eficacia del tratamiento objeto de estudio y de los tratamientos de comparación, mediante el análisis de los resultados de los ensayos clínicos y la evidencia clínica publicada disponible,
- Datos de seguridad del tratamiento objeto de estudio y de los tratamientos de comparación,
- Posicionamiento terapéutico propuesto.

Conclusiones de otros organismos evaluadores (de otros países, de sociedades científicas)

Evaluación del valor añadido

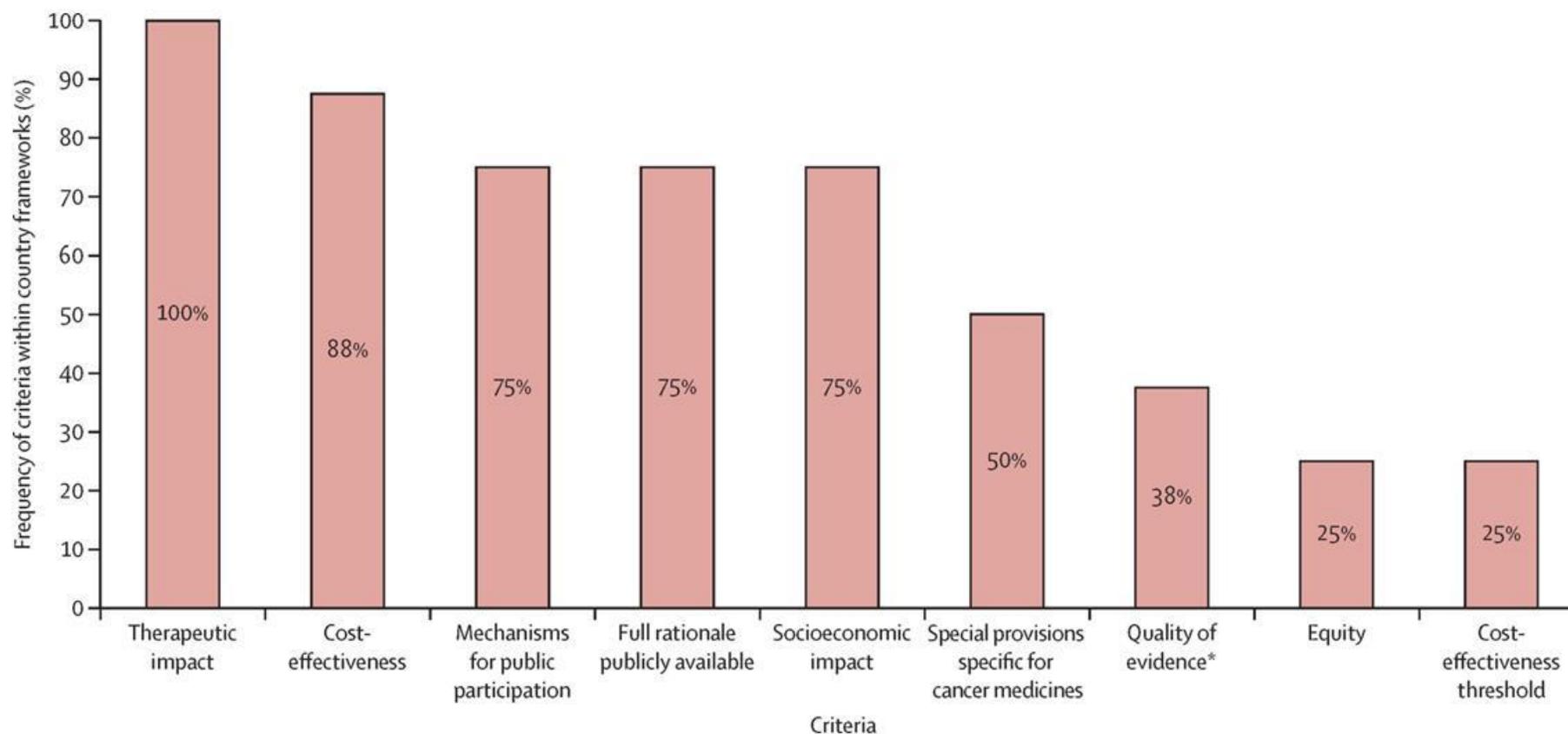
Evaluación económica, con los siguientes apartados:

- Precio solicitado y condiciones de financiación propuestas, si procede, en ofertas sucesivas del fabricante,
- Disponibilidad, precio y situación de financiación en otros países,
- Análisis de coste de tratamiento, comparando con las alternativas terapéuticas si se disponen,
- Análisis de coste-efectividad.
- Análisis de impacto presupuestario: se incluyen el análisis presentado por el laboratorio titular, y un modelo propio elaborado por los evaluadores, considerando los escenarios que procedan.

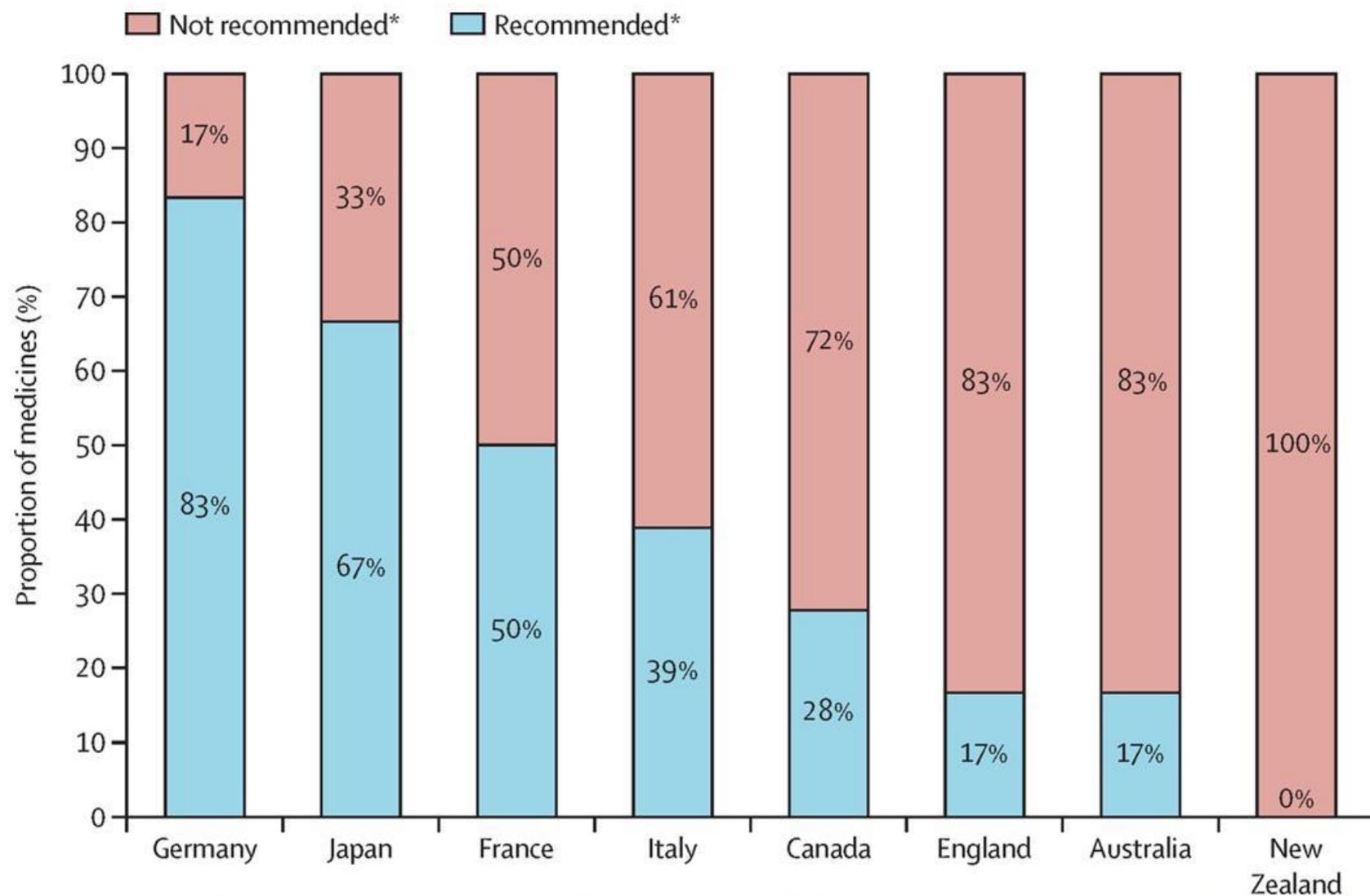
Health technology assessment for cancer medicines across the G7 countries and Oceania: an international, cross-sectional study

Kristina Jenei, Adam J N Raymakers, Arnaud Bayle, Karin Berger-Thürmel, Avi Cherla, Kazunori Honda, Christopher C G A Jackson, Deme Karikios, Dario Trapani, Scott Berry, Bishal Gyawali

CRITERIOS DE LAS AGENCIAS EVALUADORAS para identificar medicamentos de alto valor que serán reembolsados bajo planes de cobertura pública de medicamentos.



DISCORDANCIA EN LAS DECISIONES de reembolso público entre países económicamente similares, a pesar de criterios de decisión superpuestos



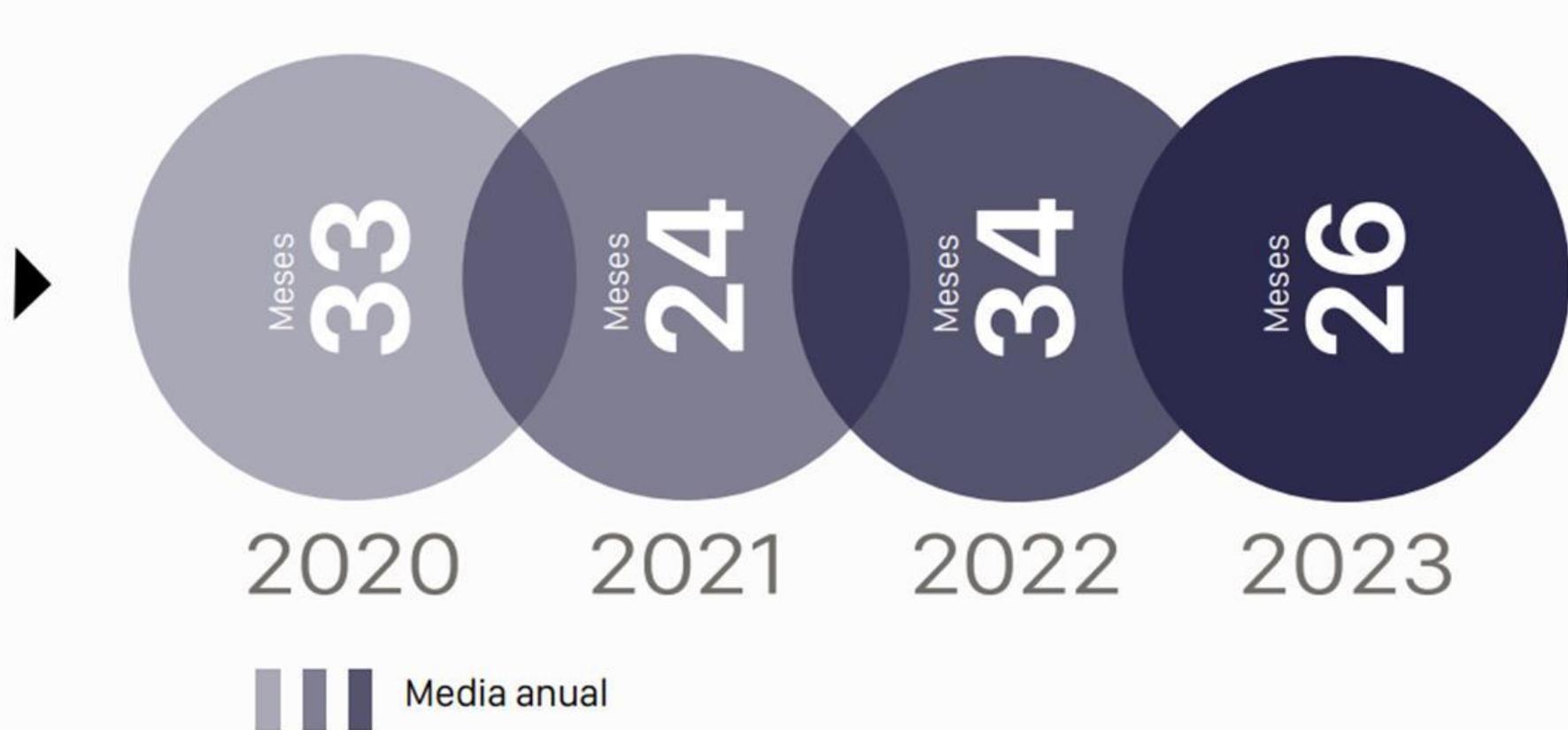
DATOS DE TIEMPO



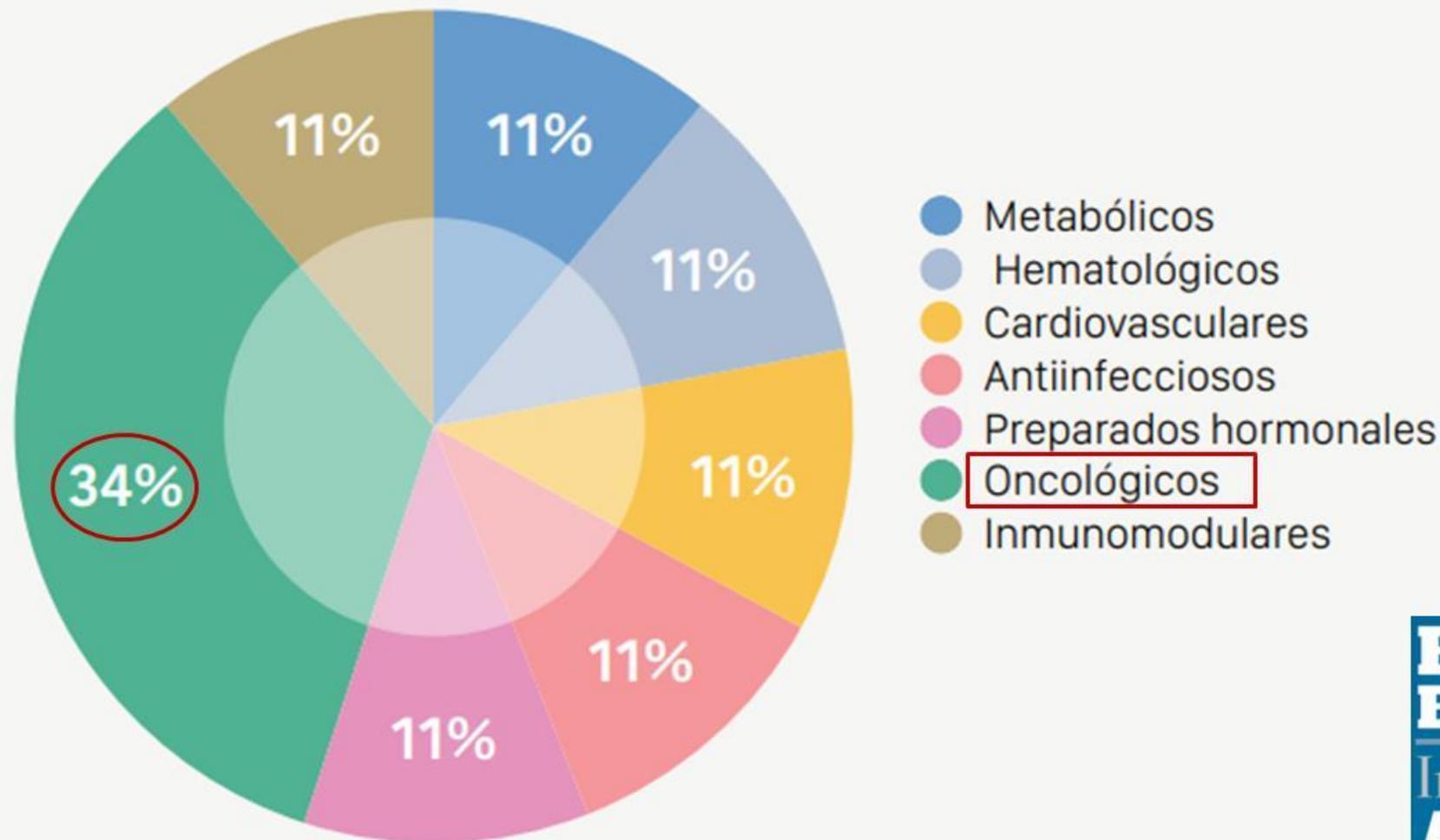
TIEMPO MEDIO DE ESPERA

De los nuevos medicamentos huérfanos en España

Meses
transcurridos
entre el CN y la
incorporación al
SNS



PORCENTAJE DE LOS 9 NUEVOS MMHH FINANCIADOS DURANTE EL 2022 POR ÁREA TERAPÉUTICA:



**RESUMEN
EJECUTIVO**

Informe Anual de
**ACCESO
2022**

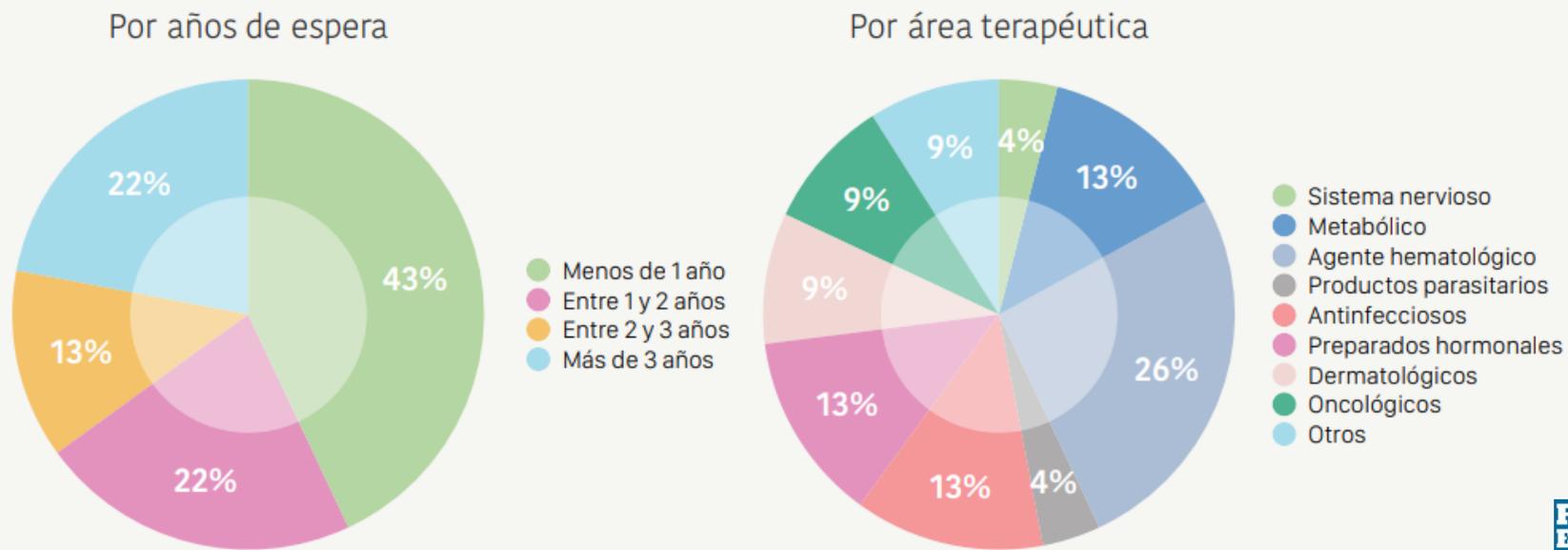
de los medicamentos
huérfanos en España

aeLmhu

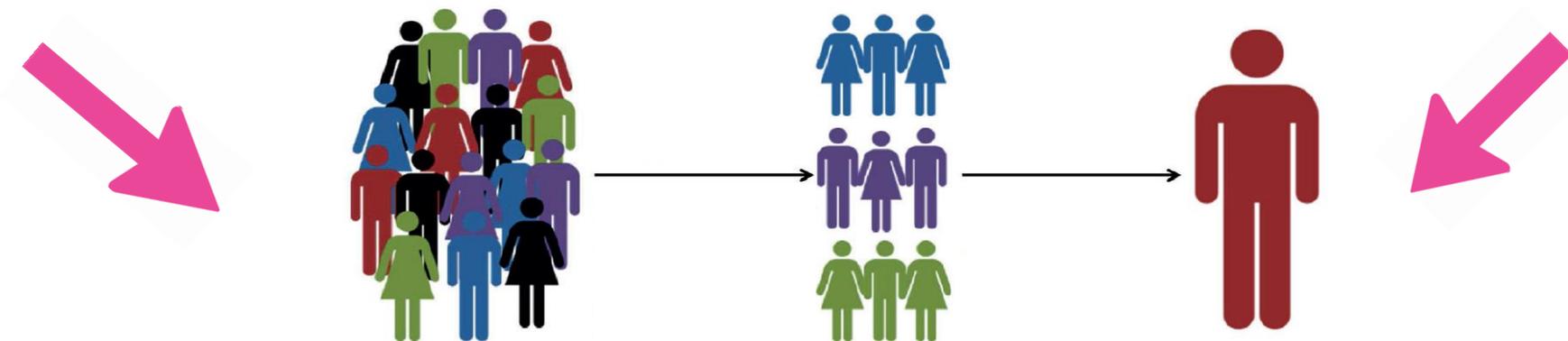
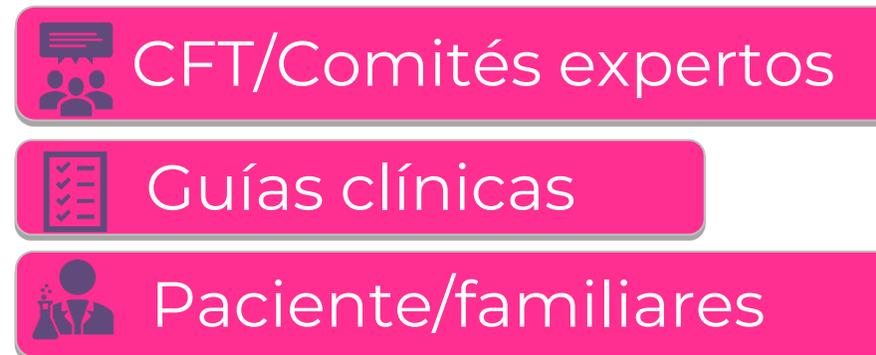
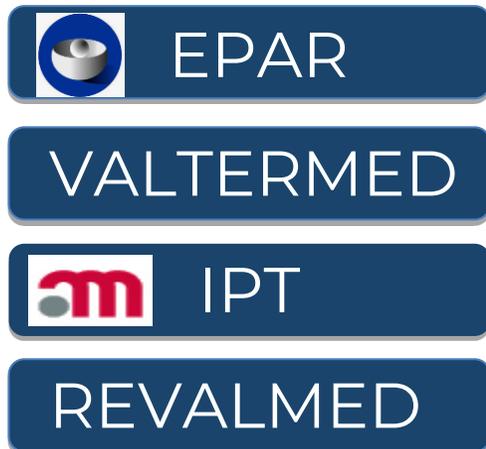
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN SIN CNA EN ESPAÑA EN 2022

A 31 de diciembre de 2022, había 23 MM.HH. con AC que todavía no habían llegado a España (sin CNA), lo que representa un 16% de los MM.HH. autorizados a nivel comunitario, la cifra más alta de los últimos cuatro años.

siendo, por área terapéutica, los agentes **hematológicos** (26%), **metabólicos** (13%), **preparados hormonales** (13%) y **antiinfecciosos** (13%), los predominantes. Además, **3 de ellos son terapias avanzadas**.



La toma de decisiones: 2 niveles, 2 perspectivas



En la práctica, ¿cómo actuar?



Autorizada y
financiada



Autorizada co
financiación
restringida



Autorizada
“en estudio”

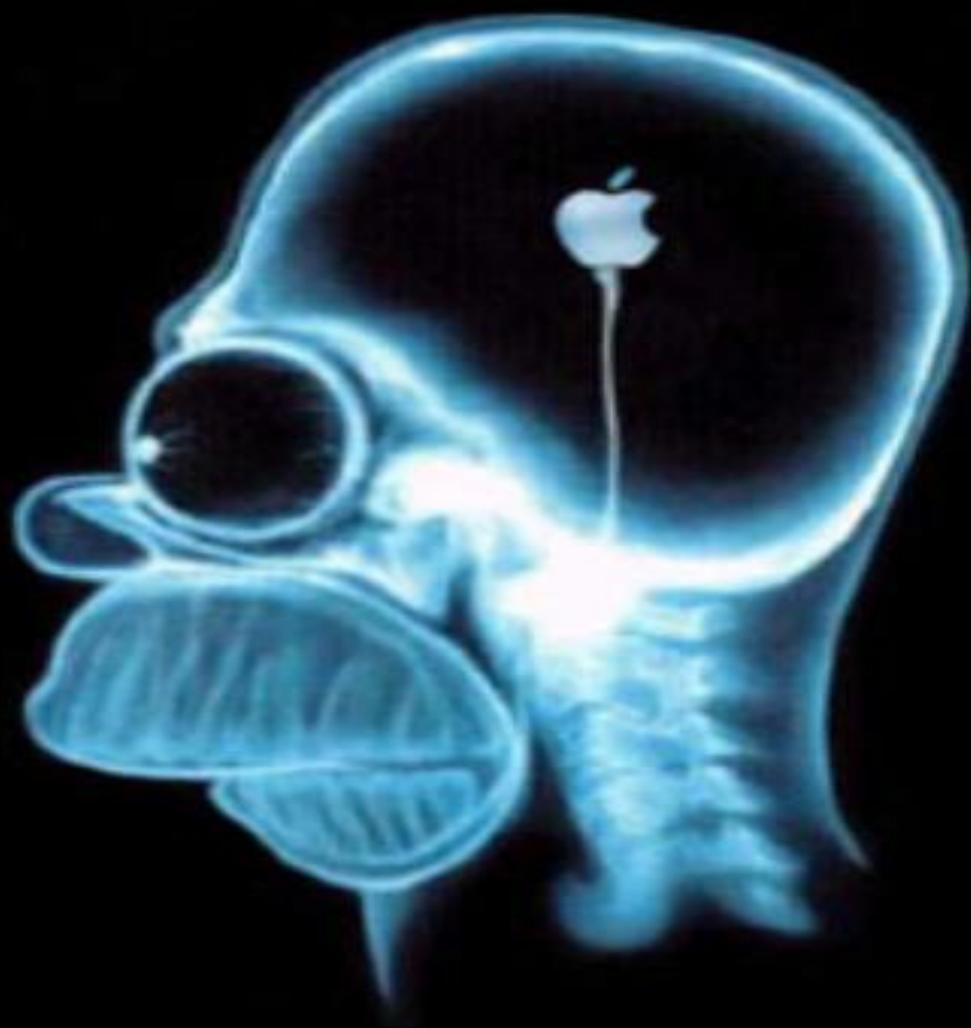


Autorizada con
“resolución
expresa” de no
financiación



Incertidumbre
Variabilidad
Inequidad

- Fuera de ficha
- Uso
compasivo
- Extranjeros



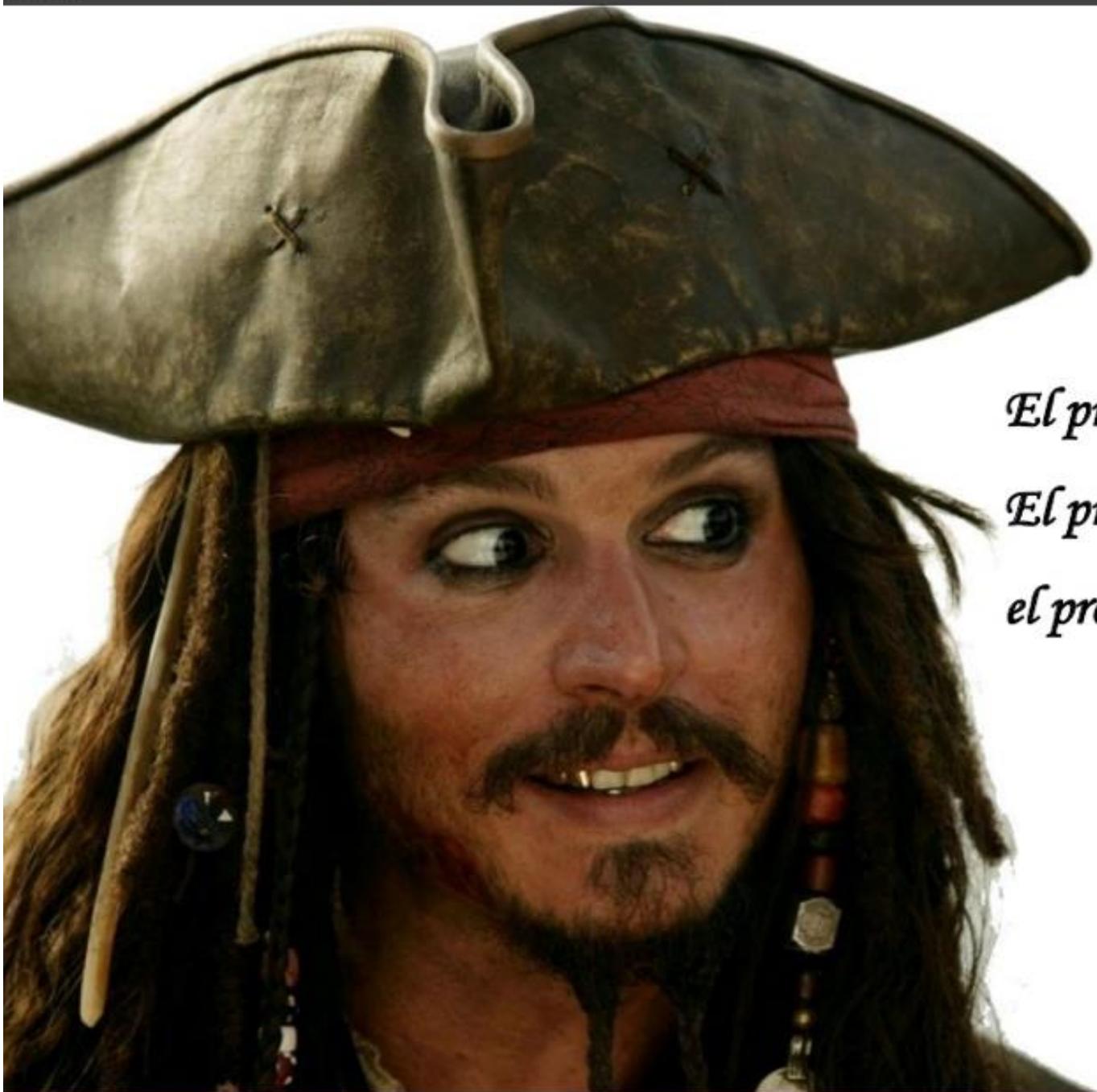
Think different.

**Observar sólo
una pequeña parte...**



del total





El problema no es el problema.

*El problema es tu actitud sobre
el problema.*

¿Lo entiendes?

Captain Jack Sparrow


¿Cuáles son las fuentes de estos datos?



ORGANIZACIONES INTERNACIONALES que trabajan en la investigación y el diagnóstico de enfermedades raras



Consortio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras

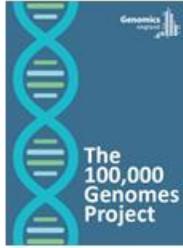


Conjunto de Datos Europeos



Alianza Global para la Genómica y la Salud

INICIATIVAS EUROPEAS para la medicina de precisión en eerr



Inglaterra: 100.000 Genomes project



Suiza: Genomic Medicine Sweden-rare diseases (GMS-RD)



Alemania: TRANSLATE-NAMSE



Francia: Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025)



Europa: European Reference Networks (ERNs)



EUROPEAN REFERENCE NETWORKS

Helping patients with low-prevalence rare or complex diseases

- **Mejorar el acceso** de los pacientes a una atención sanitaria altamente especializada, segura y de gran calidad.
- Facilitar la **cooperación europea** en materia de asistencia sanitaria sumamente especializada.
- **Mejorar el diagnóstico y la atención sanitaria** en afecciones enfermedades donde el conocimiento es escaso.
- Ayudar a los Estados Miembros con un número insuficiente de pacientes a prestar **servicios altamente especializados**.
- **Poner en común** el conocimiento, difundir las innovaciones en el campo de la ciencia médica y de las tecnologías sanitarias.
- Fomentar la **formación y la investigación**.



European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform)

La Plataforma de EERR aborda la fragmentación de los datos de los pacientes con enfermedades raras contenidos en cientos de registros en toda Europa

Datos del registro de enfermedades raras que pueden consultarse



Infraestructura europea para el Registro de Enfermedades Raras (ERDRI)

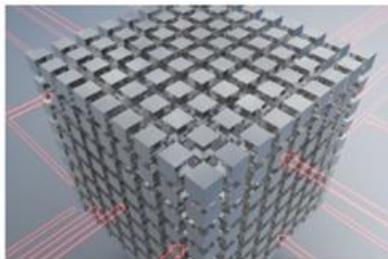


Normas europeas para la recopilación de datos e intercambio de datos



Formación, recursos y últimas novedades

Repositorio de datos



Registro Europeo de ER Almacén de datos



Vigilancia de anomalías congénitas en Europa



Vigilancia de parálisis cerebral en Europa

Quiénes somos

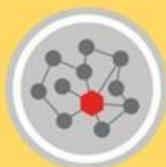
Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud

296 CSUR en
52 centros
designados para
70 patologías o
procedimientos

- › **Centro de Referencia:** Centro sanitario que dedica fundamentalmente su actividad a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características establecidas en el Real Decreto 1302/2006.
- › **Servicio o Unidad de Referencia:** Servicio o unidad de un centro o servicio sanitario que se dedica a la realización de una técnica, tecnología o procedimiento o a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características establecidas en el Real Decreto 1302/2006, aunque además ese servicio o unidad atienda otras patologías para las que no sería considerado de referencia.

Los CSUR del Sistema Nacional de Salud deben:

- › Dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones independientemente de su lugar de residencia.
- › Proporcionar atención en equipo multidisciplinar: asistencia sanitaria, apoyo para confirmación diagnóstica, definir estrategias terapéuticas y de seguimiento y actuar de consultor para las unidades clínicas que atienden habitualmente a estos pacientes.
- › Garantizar la continuidad en la atención entre etapas de la vida del paciente (niño-adulto) y entre niveles asistenciales.
- › Evaluar los resultados.
- › Dar formación a otros profesionales.



OBJETIVO

Crear un **ECOSISTEMA DE ALIANZAS** para la mejora en la respuesta del SNS a los pacientes con enfermedades minoritarias complejas a lo largo de todo su proceso de atención.

Modelo de **ATENCIÓN PERSONALIZADA EN RED** en el SNS, que trasciende los CSUR y las redes de referencia para abarcar de manera integrada todo el sistema.

Inicialmente, en **PACIENTES PEDIÁTRICOS** con enfermedades minoritarias.

Atención integral a través de una red de centros especializados, al menos uno por Comunidad Autónoma, en la que **EL PACIENTE NO SE DESPLAZA, SINO QUE LO HACE SU INFORMACIÓN CLÍNICA**, que mejorará los tiempos hasta el diagnóstico, la equidad y la accesibilidad.

Dotar a todos los nodos de la red Únicas de **HERRAMIENTAS, PROCESOS Y PROTOCOLOS** para establecer un Modelo de Atención Personalizada en Red.



Infrastructure for data sharing in rare disease research

Flagship IRDiRC project implementing IRDiRC policies and guidelines on data sharing

EU 7th Framework Programme, 12M EUR, 6 years

Genomic analysis and gene discovery

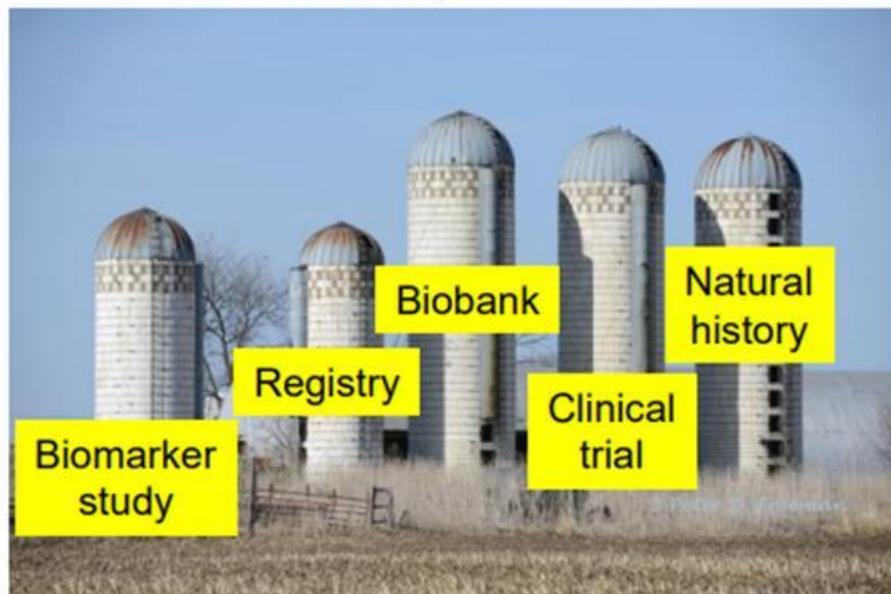
Standardized phenotypic data collection

Searchable catalogue of biosamples

Data linkage across resources

Overcoming Silos

Data sharing for research and better data analysis



Omics data, clinical data and biosamples from individual with RD

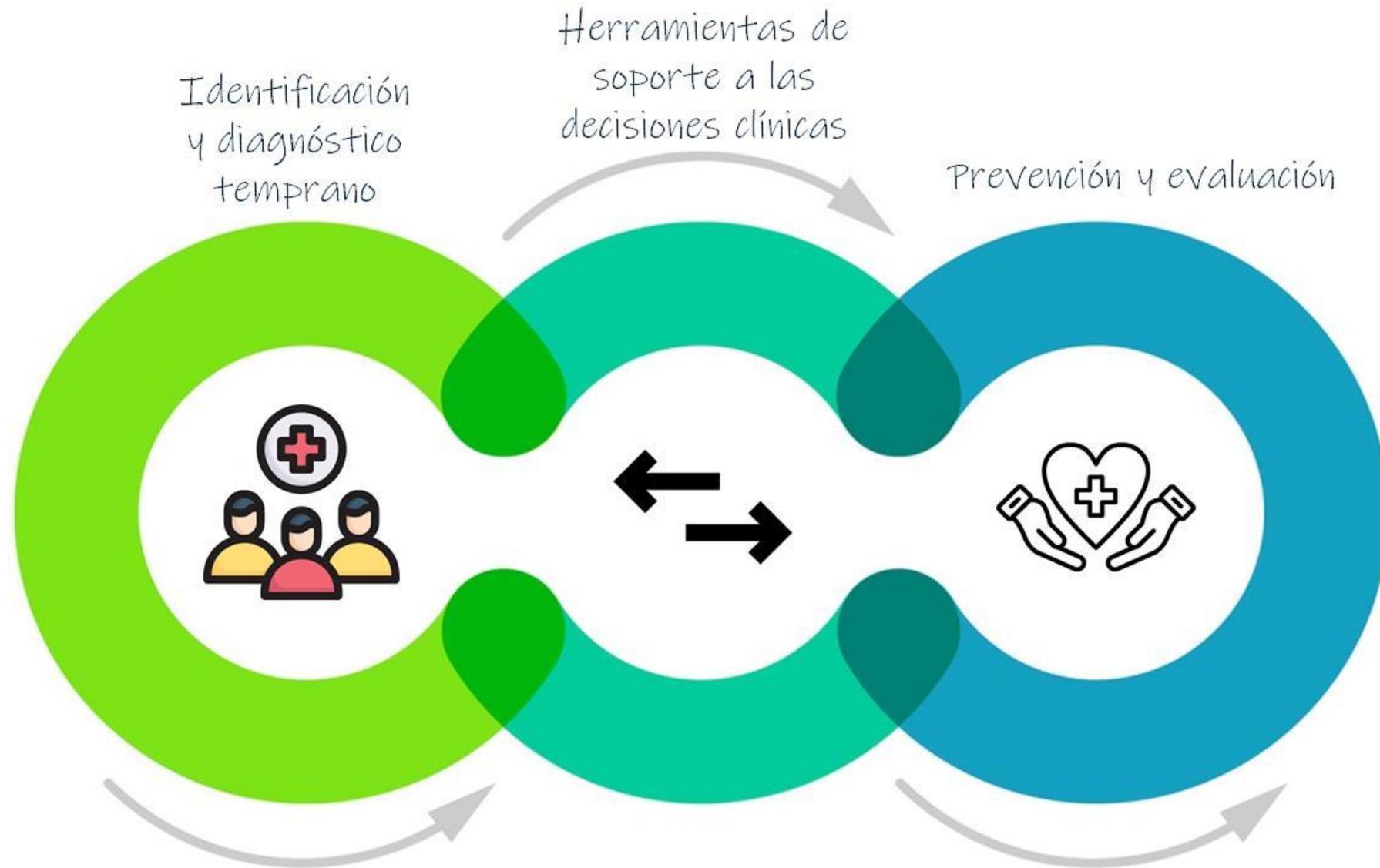


Disease-causing variant can be identified using the **genomics analysis platform**

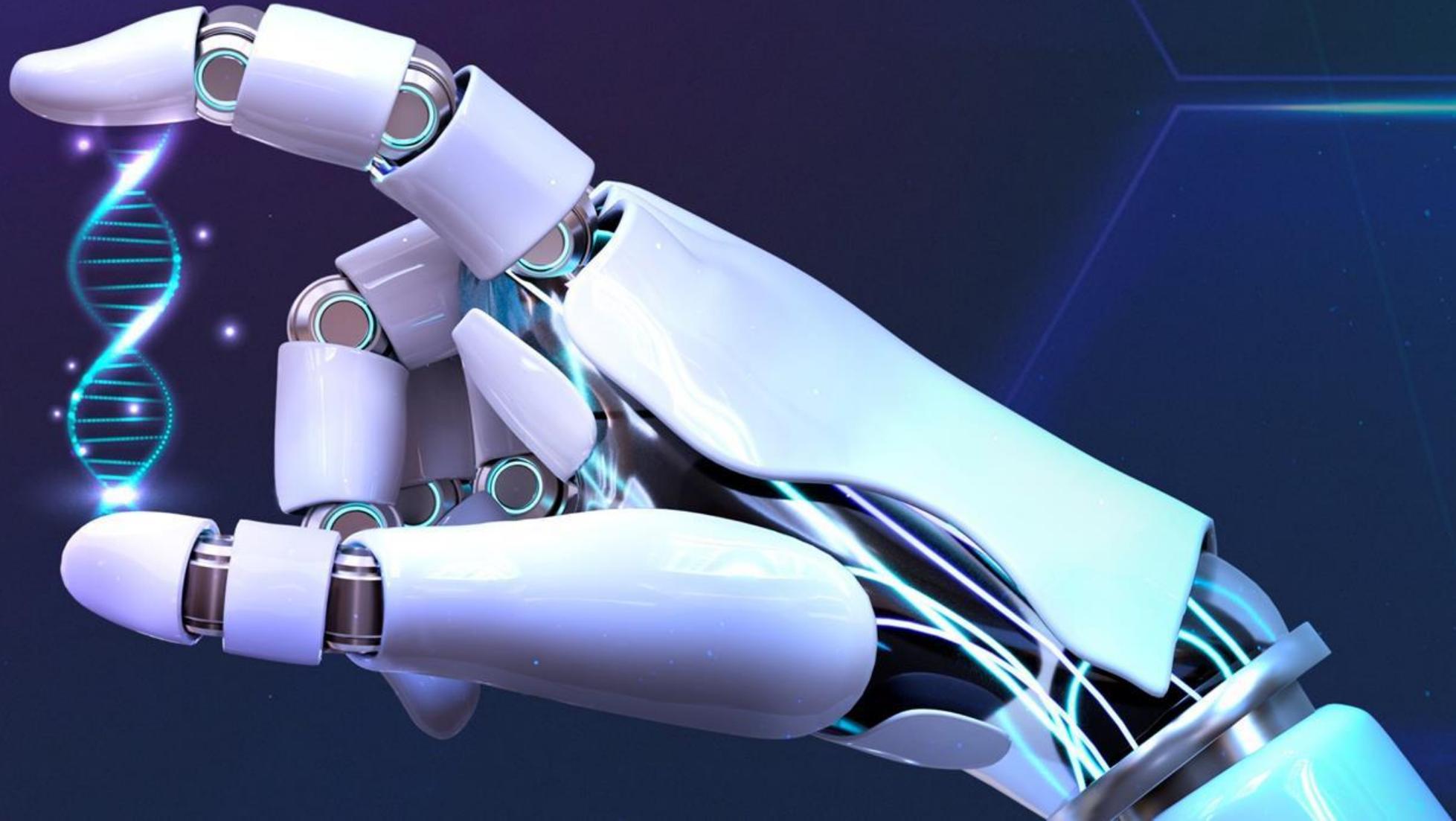
Sample is findable in the **Sample Catalogue**

Registry data in the **ID-Cards directory** of registries and biobanks

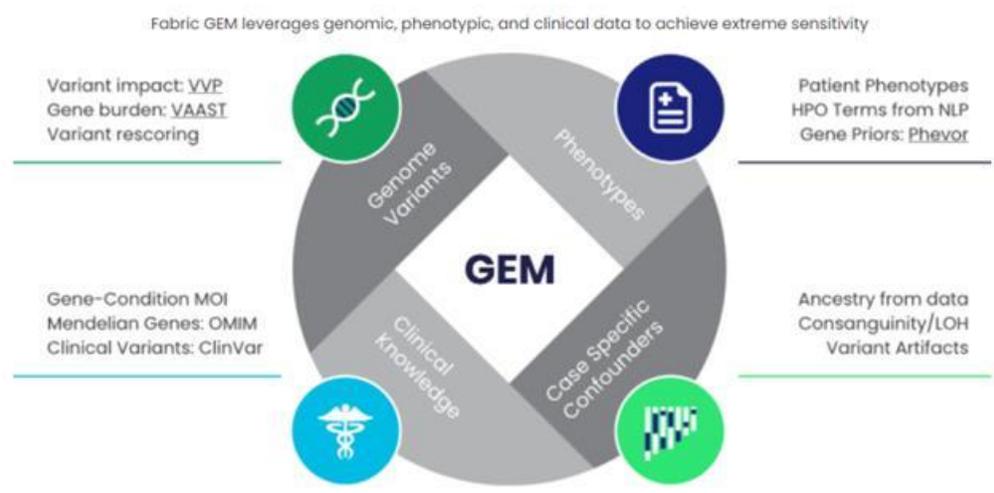
EL FUTURO DE LA TOMA DE DECISIONES SANITARIAS: LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL



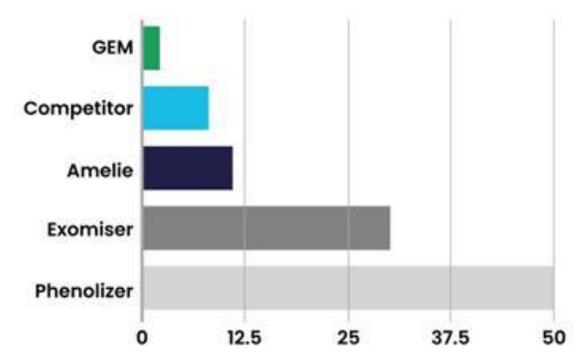
Hacia dónde vamos con la **INTELIGENCIA ARTIFICIAL**



Herramienta basada en IA que acelera el diagnóstico en EERR.



Number of genes to achieve 90% diagnosis rate



- Plataforma de **AYUDA A LA TOMA DE DECISIONES** clínicas.
- **ANALIZA LAS VARIANTES GENÉTICAS**, los síntomas y la información clínica del paciente, y la coincidencia probabilística con las condiciones de la enfermedad.
- Sus algoritmos nominan los **DIAGNÓSTICOS MÁS PROBABLES** a partir de datos de secuencias sin procesar.
- Al priorizar los diagnósticos, los algoritmos de Fabric permiten que el equipo clínico se concentre en las posibilidades más probables, **REDUCIENDO EL TIEMPO PARA EL DIAGNÓSTICO.**

Fabric GEM Datasheet - November 2020.pdf (hubspotusercontent10.net)

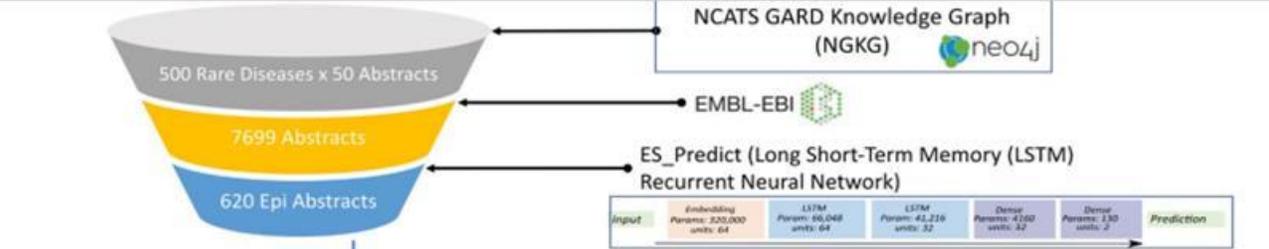
EpiPipeline4RD

An Epidemiology Information Extraction Pipeline for Rare Diseases

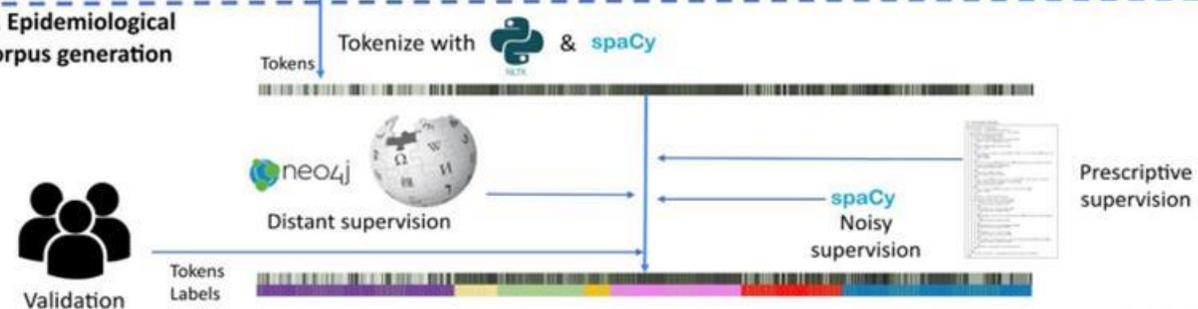
Created by the Rare Diseases Alert System (RDAS) Team at the National Center for Advancing Translational Sciences

Herramienta diseñada para identificar y extraer **INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE EERR** de manera automatizada

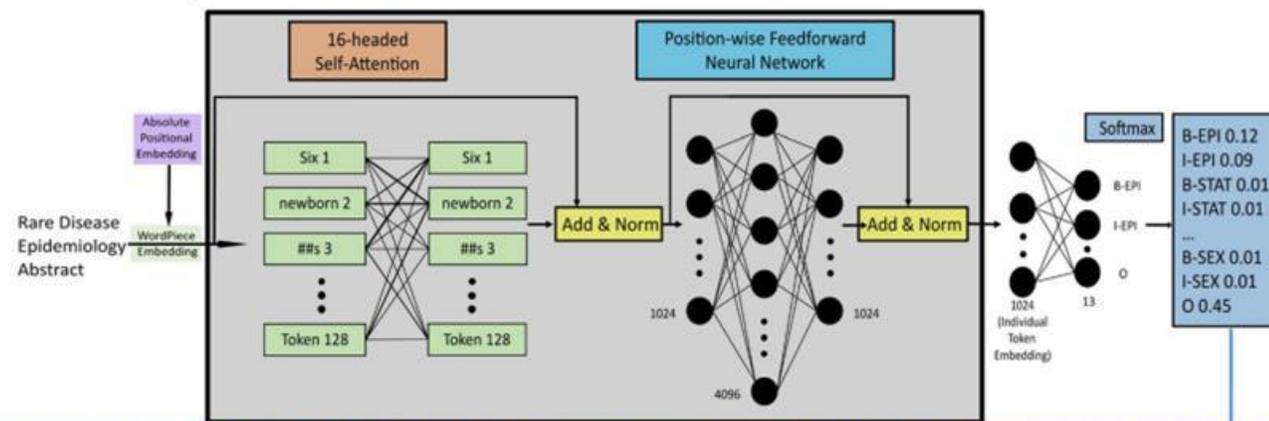
- Fuente de datos limitada
- Precaución al interpretar los resultados



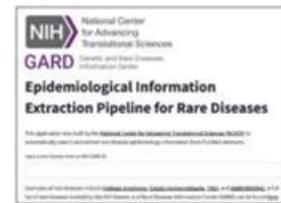
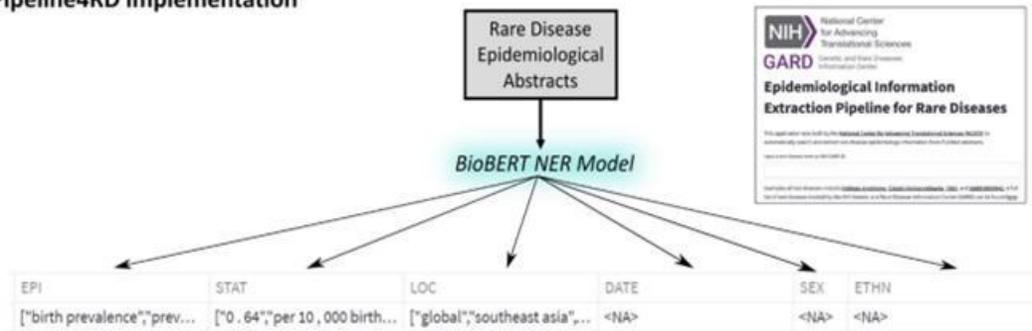
B. Epidemiological corpus generation



C. Model development



D. EpiPipeline4RD implementation



DIGITAL TWIN



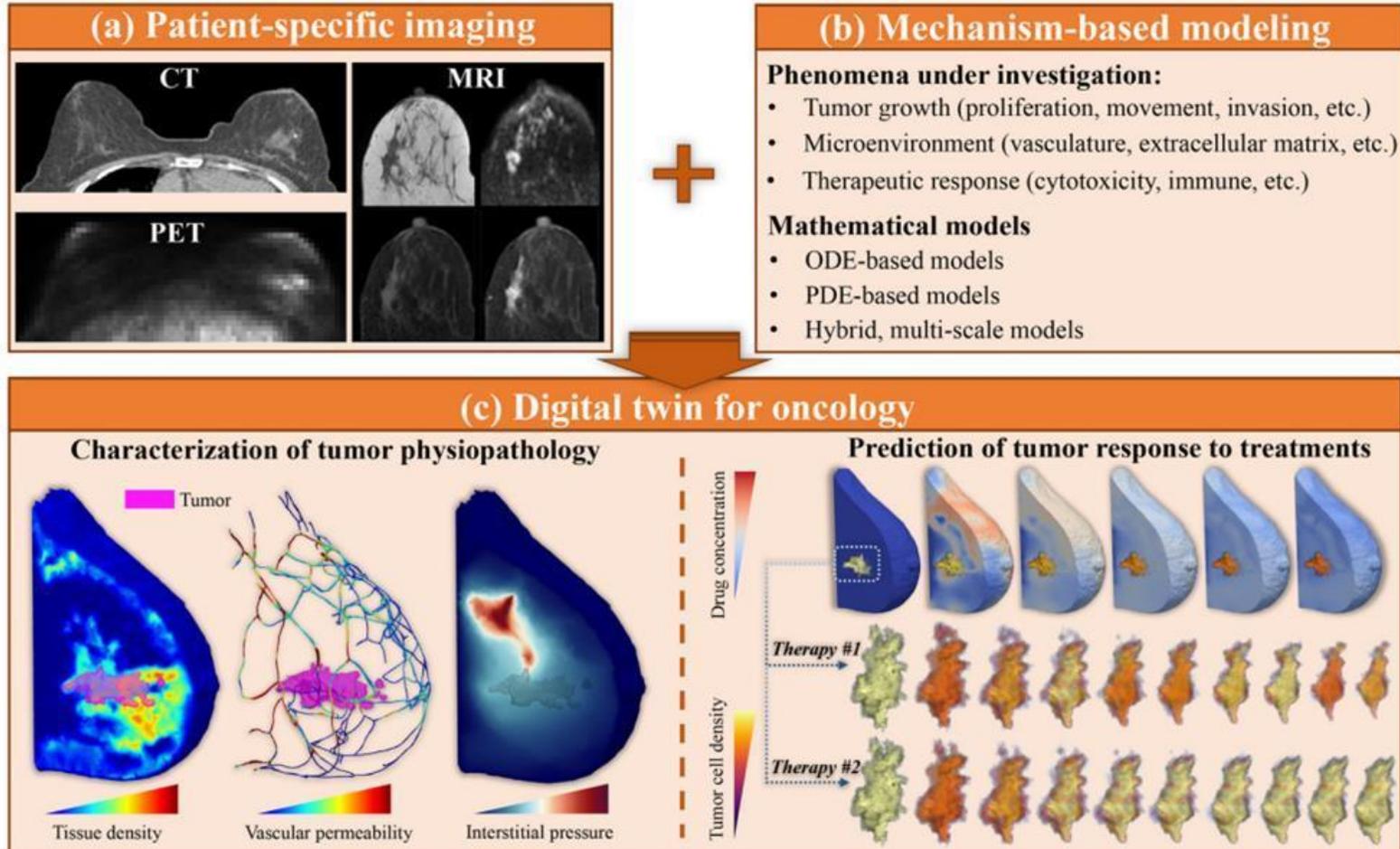
INTEGRACIÓN DE IMÁGENES CLÍNICAS Y MODELADO BASADO EN MECANISMOS

para crear gemelos digitales específicos para pacientes oncológicos

Los datos de imágenes pueden proporcionar una **caracterización detallada** de la morfología, la densidad de las células tisulares, la permeabilidad vascular y la densidad intersticial.

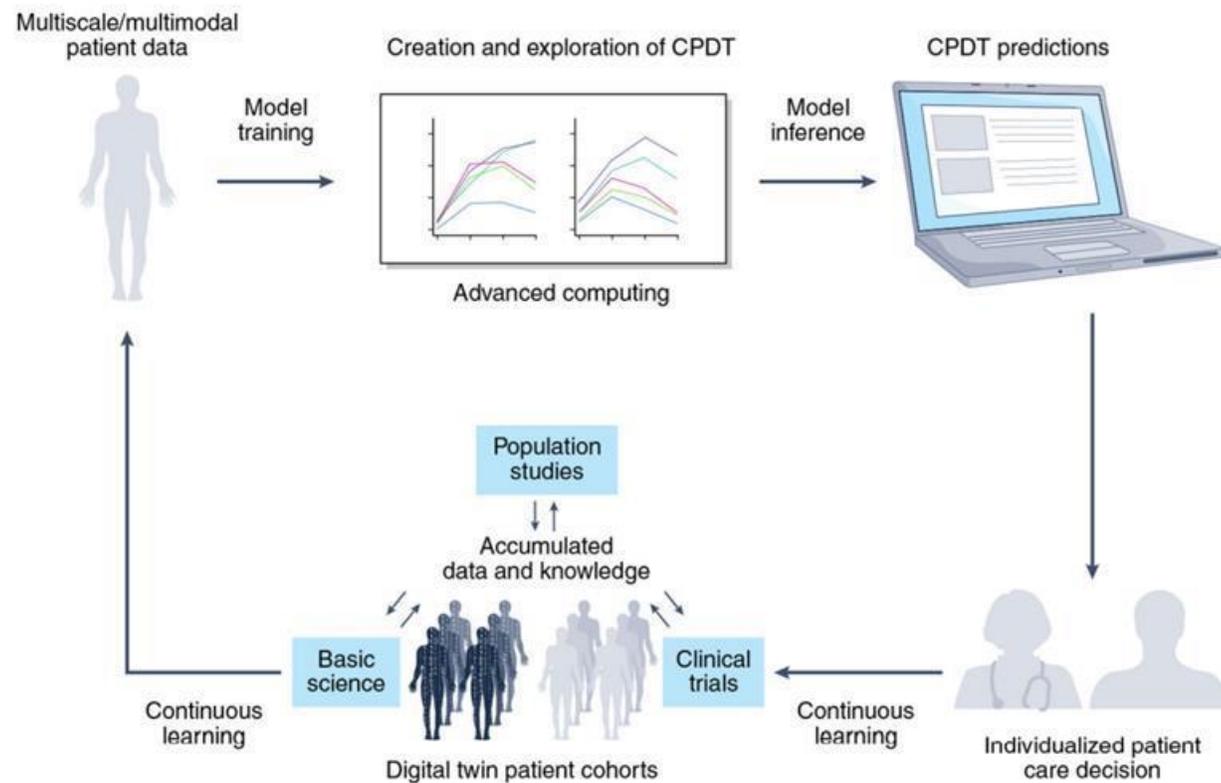
Los modelos basados en mecanismos pueden luego personalizarse con dichos datos para hacer **predicciones específicas** para el paciente sobre los resultados de una variedad de planes de tratamiento.

El **gemelo digital** puede predecir la distribución espaciotemporal de las terapias administradas y la respuesta del tumor a un plan terapéutico específico.



EL CICLO DE VIDA DEL GEMELO DIGITAL DEL PACIENTE CON CÁNCER

- Ciclo de vida **dinámico** en tiempo real con armonización de datos a múltiples escalas y modalidades
- **Entrenamiento e inferencia** de modelos integrados
- **Computación avanzada** para crear y explorar modelos matemáticos, estadísticos, mecanicistas y de **inteligencia artificial**



Las predicciones basadas en experimentos virtuales **se integrarán** en los flujos de trabajo médico para la **toma de decisiones** y el **aprendizaje continuo**

EL UNIVERSO NO SÓLO TIENE UNA HISTORIA,
SINO CUALQUIER HISTORIA POSIBLE.

Stephen Hawking



Think outside
the box