



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Marco Regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea

César Hernández García

Jefe Departamento Medicamentos de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Cómo se incentiva la investigación en EERR

- Reglamento de Medicamentos Huérfanos
- Legislación de investigación clínica
- Nuevas herramientas de acceso

REGLAMENTO (CE) N° 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO
de 16 de diciembre de 1999
sobre medicamentos huérfanos

Considerando lo siguiente:

- (1) Algunas afecciones son tan poco frecuentes que el coste de desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar dichas afecciones no podría amortizarse con las ventas previstas del producto; la industria farmacéutica sería poco propensa a desarrollar dicho medicamento en las condiciones normales del mercado; tales medicamentos se denominan de hecho «medicamentos huérfanos».
- (2) Los pacientes que sufren afecciones poco frecuentes deben poder beneficiarse de la misma calidad de tratamiento que los otros; por consiguiente, conviene establecer incentivos para que la industria farmacéutica lleve a cabo la investigación, el desarrollo y la comercialización de medicamentos adecuados; existen regímenes de incentivo al desarrollo de medicamentos huérfanos en Estados Unidos, desde 1983, y en Japón, desde 1993.
- (4) Los medicamentos huérfanos que puedan beneficiarse de incentivos deben designarse de forma clara y simple; a tal fin, resulta totalmente justificado elaborar un procedimiento comunitario abierto y transparente para declarar determinados medicamentos «medicamentos huérfanos».
- (5) Conviene definir criterios objetivos de la declaración de los medicamentos huérfanos; dichos criterios deben basarse en la prevalencia de la afección que debe diagnosticarse, prevenirse o tratarse; una prevalencia que no supere cinco casos por cada diez mil personas se considera, por norma general, el límite adecuado; los medicamentos destinados al tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve invalidez grave, o de una afección grave y crónica, deben beneficiarse de incentivos, aunque la prevalencia de la afección sea superior a cinco por cada diez mil.
- (6) Para examinar las solicitudes de declaración conviene crear un comité compuesto de expertos nombrados por los Estados miembros; este comité debe incluir tres representantes de las asociaciones de pacientes, designados por la Comisión, y otras tres personas, también designadas por la Comisión, por recomendación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, denominada en lo sucesivo «la Agencia»; la Agencia debe encargarse de establecer una coordinación adecuada entre el Comité de medicamentos huérfanos y el Comité de especialidades farmacéuticas.

incentivos

Protección de Mercado

10 años de exclusividad en la UE tras la autorización de comercialización

Asesoría Científica gratuita

Maximiza las posibilidades de que el medicamento acabe en el mercado

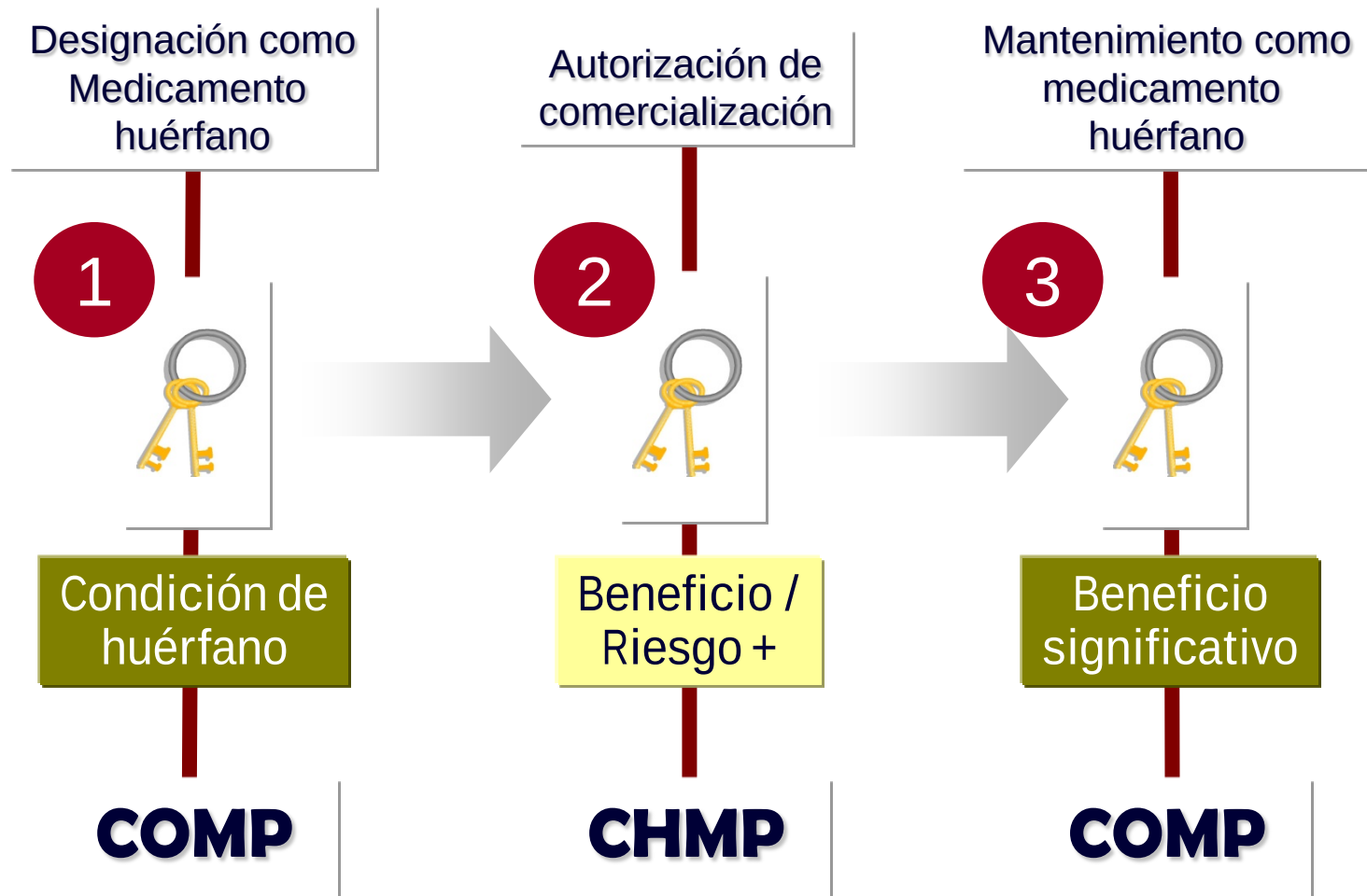
Reducción de tasas

Aplicable a todo tipo de actividades (autorización, inspecciones, variaciones, asesorías). Tasas adicionalmente reducidas para pequeña y medianas empresas

Promoción a la investigación

Los promotores que desarrollan medicamentos huérfanos pueden beneficiarse de financiación de la UE o de los Estados Miembros

¿cómo se alcanzan los incentivos?



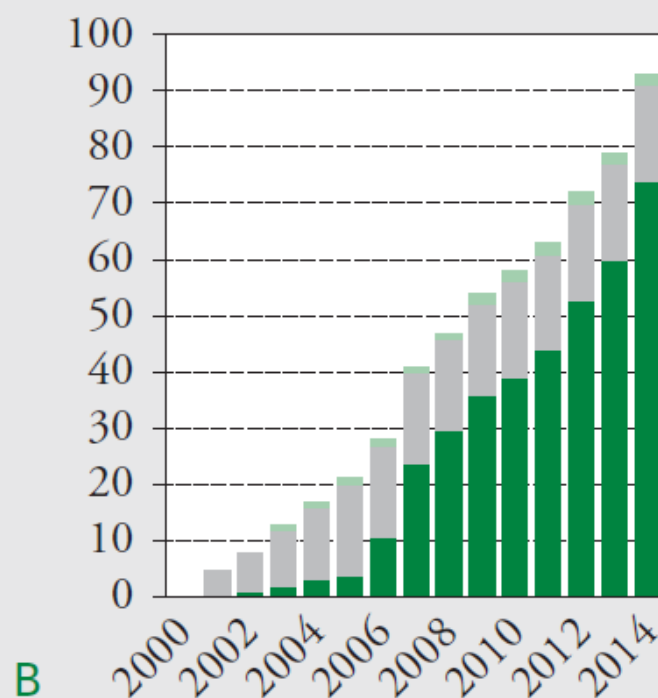
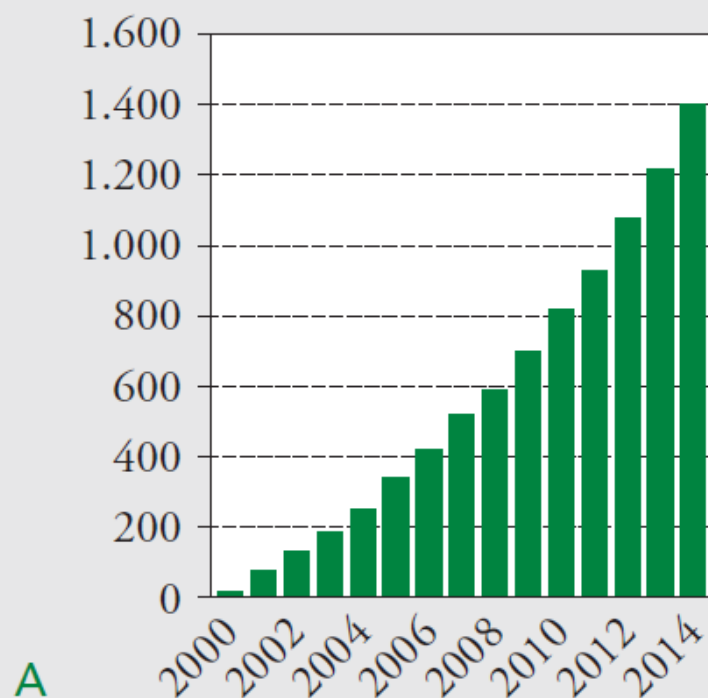


Figura 1. A) Número acumulado de designaciones de medicamentos huérfanos en el periodo 2000-2014. **B)** Número acumulado de medicamentos huérfanos autorizados por la Comisión Europea en el periodo 2000-2014 (*en color verde oscuro se muestran los medicamentos que siguen manteniendo su condición de huérfano, 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*).



... algunos errores frecuentes

- confundir designación de MH con autorización y/o autorización condicionada con completa
- mala utilización de los incentivos por duplicidad u objetivo inadecuado
- los incentivos que se vuelven en contra del acceso (conurrencia de 2 o más huérfanos)
- «repurposing»
- alcance y definición del beneficio significativo



EUROPEAN COMMISSION

HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems and products

Medicinal products – authorisations, European Medicines Agency

**COMMISSION NOTICE ON THE APPLICATION OF ARTICLES 3, 5 AND 7 OF
REGULATION (EC) NO 141/2000 ON ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS**

(. . .)

La nueva regulación europea de ensayos clínicos¹², 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.



REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS

BÚSQUEDA AVANZADA

YA HAY **1592** ESTUDIOS PUBLICADOS EN REEC! 

... algunas cifras de ensayos clínicos

- un 18% de los ensayos clínicos autorizados en España son para EERR (438 desde enero de 2013)

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>

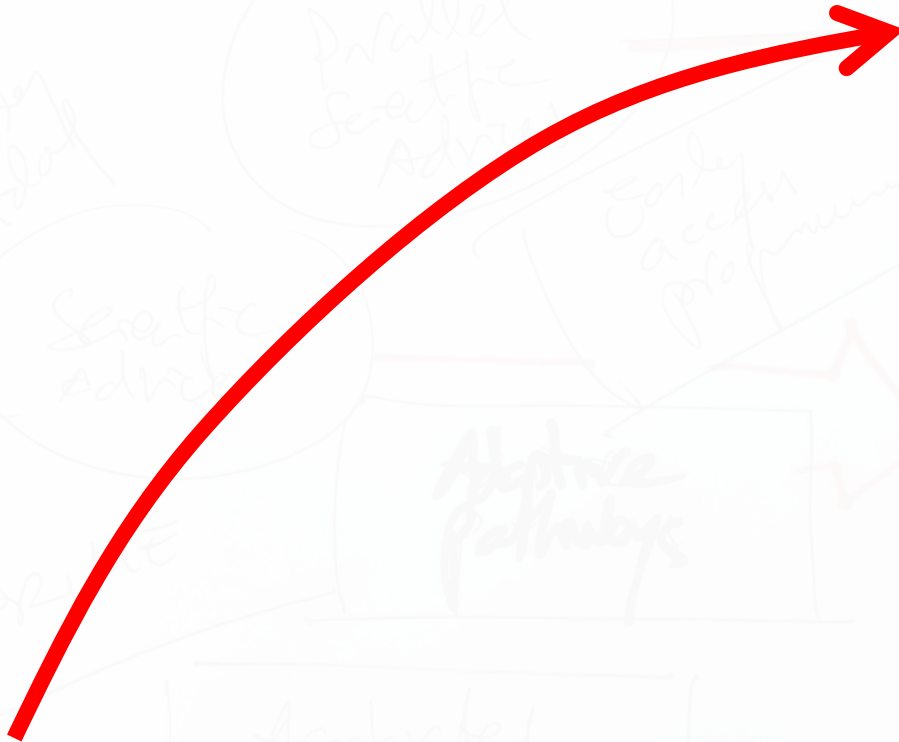
(. . .)



Idea

Marketup
authorization

Market
Access

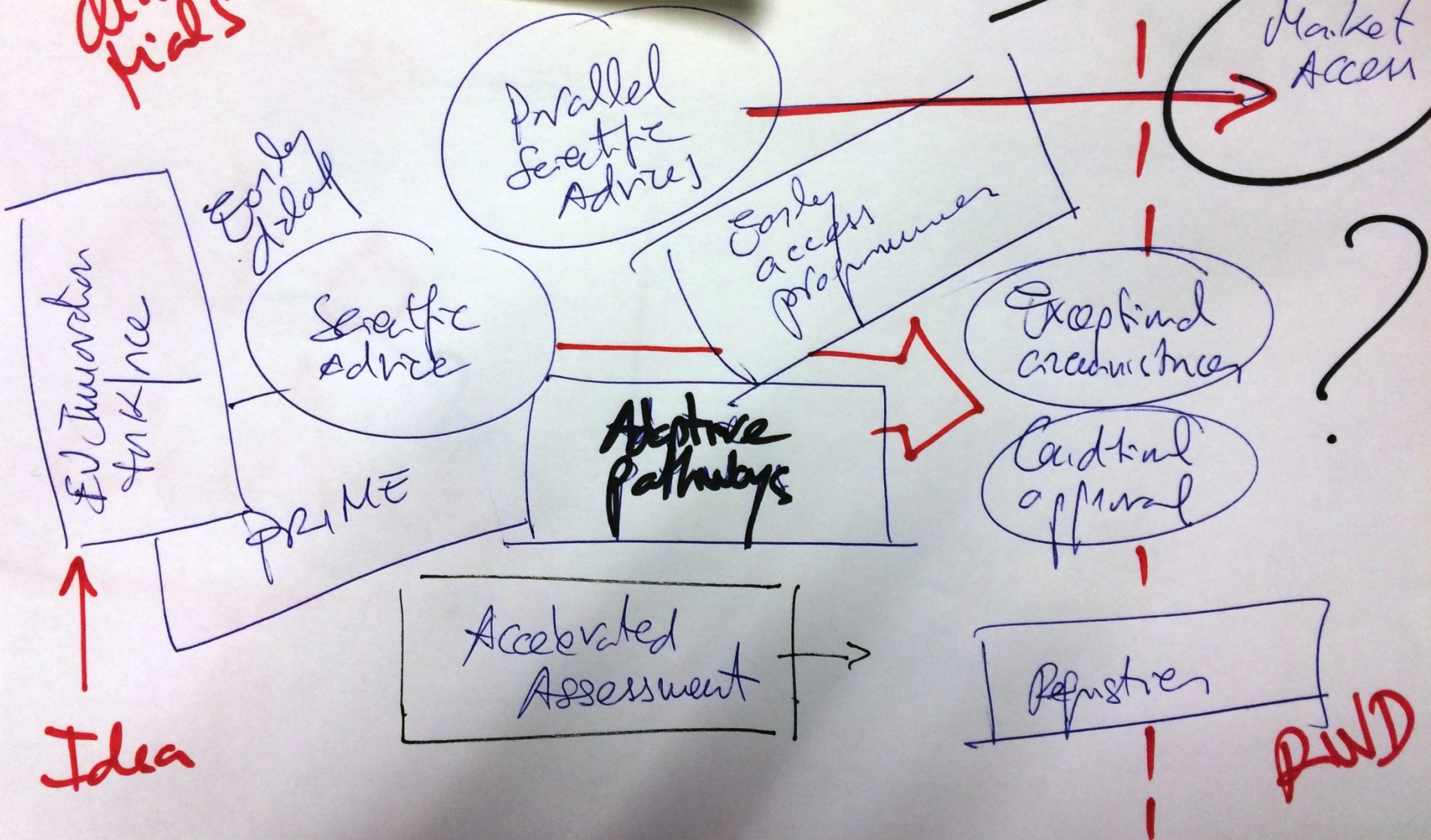


Clinical trials

Summary of
initiation

Marketing
authorisation

Market
Access

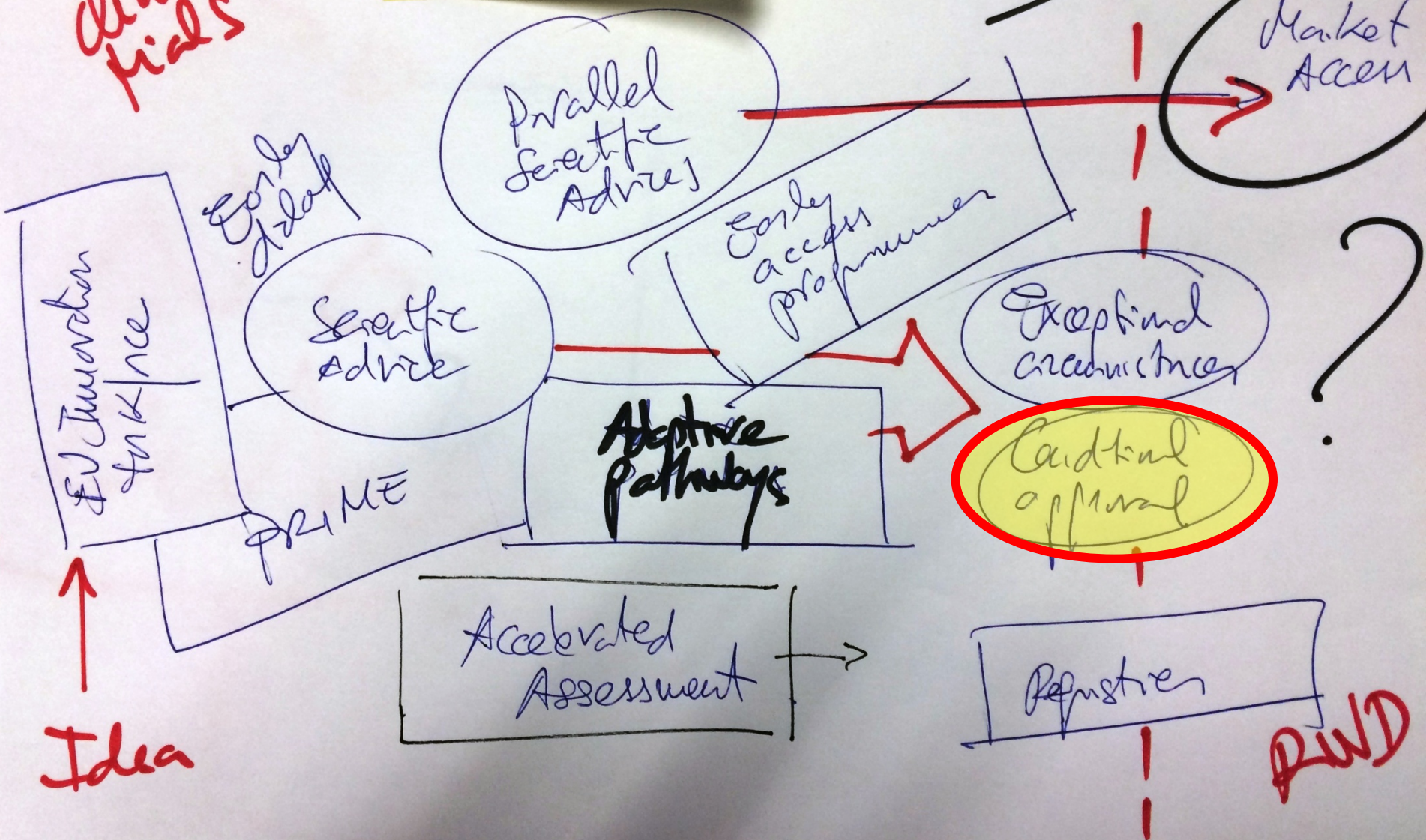


clinical trials

Summary of
mitigation

Marketing
authorisation

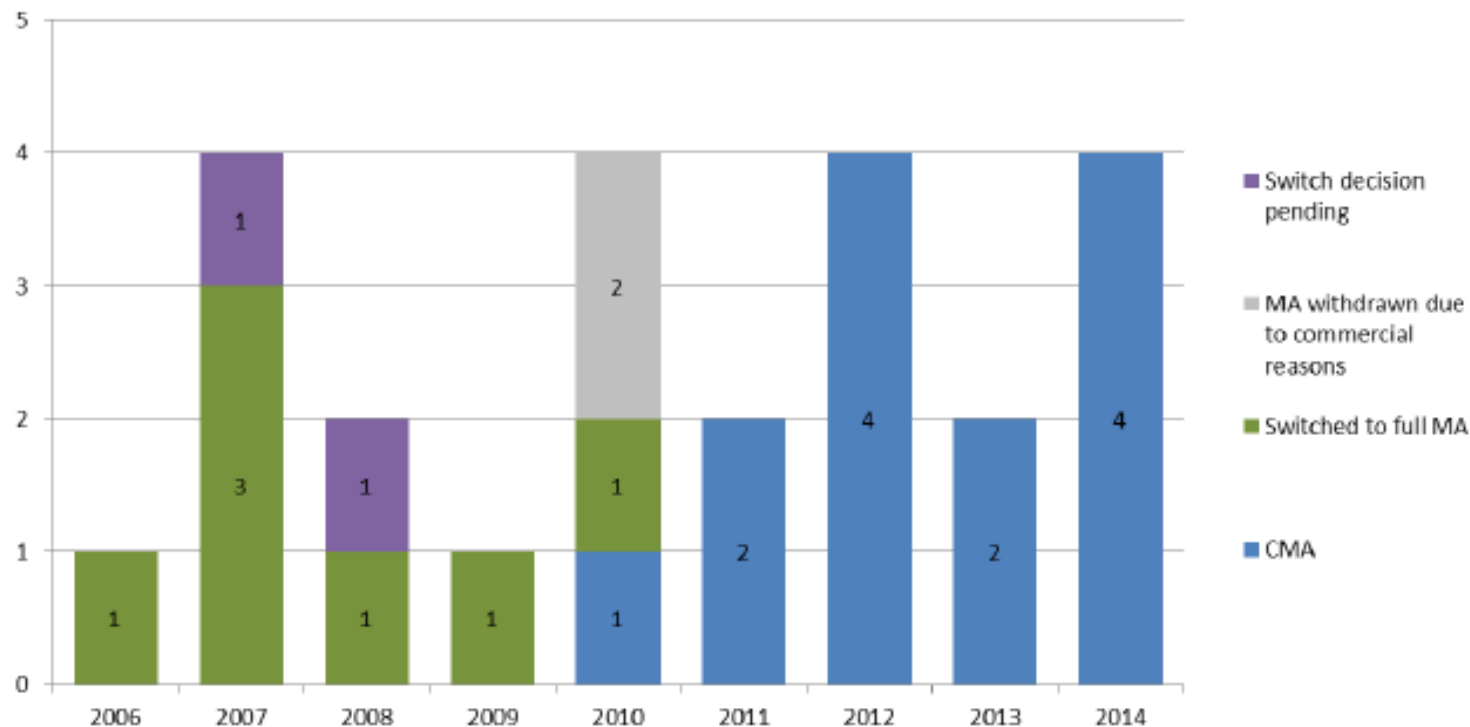
Market
Access





Conditional Marketing Authorisations (CMAs)

Overview of CMAs granted by year and current status

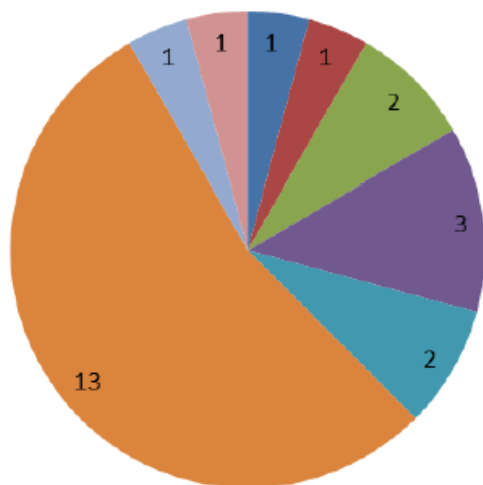




Therapeutic areas and types of products

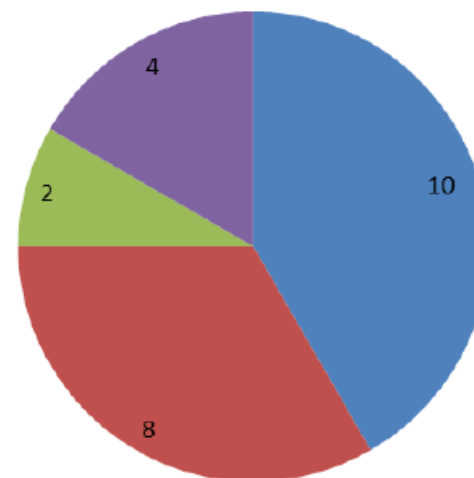
CMA by ATC code

- ATC code not assigned
- J01 - Antibacterials for systemic use
- J04 - Antimycobacterials
- J05 Antivirals for systemic use
- J07 - Vaccines
- L01 - Antineoplastic agents
- N03 - Antiepileptics
- N07 - Other nervous system drugs



CMA by category

- Art. 2(1) life threatening/seriously debilitating
- Art. 2(1) and 2(3)
- Art. 2(2) emergency situations
- Art. 2(3) orphan products



clinical
finds

Summary of

Market
authorities.

Market
Access

Parallel
Scatter
Advers

early access programmer

Explain and
create a tree

Cardinal
approval

Alternative Pathways

Accelerated Assessment

Registren

2ND

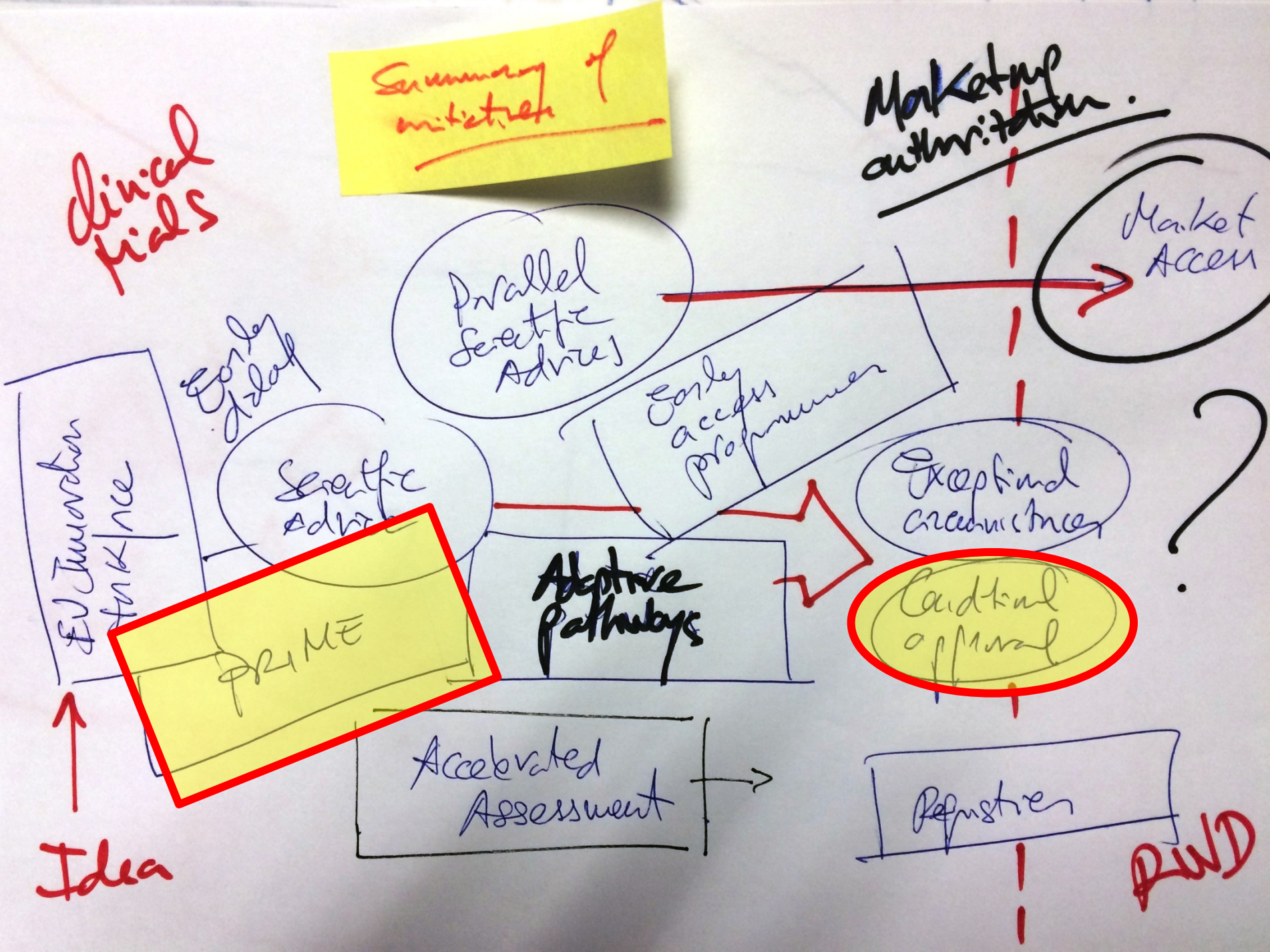
Idea

EV Invention

20/10/20

~~Search~~

при не



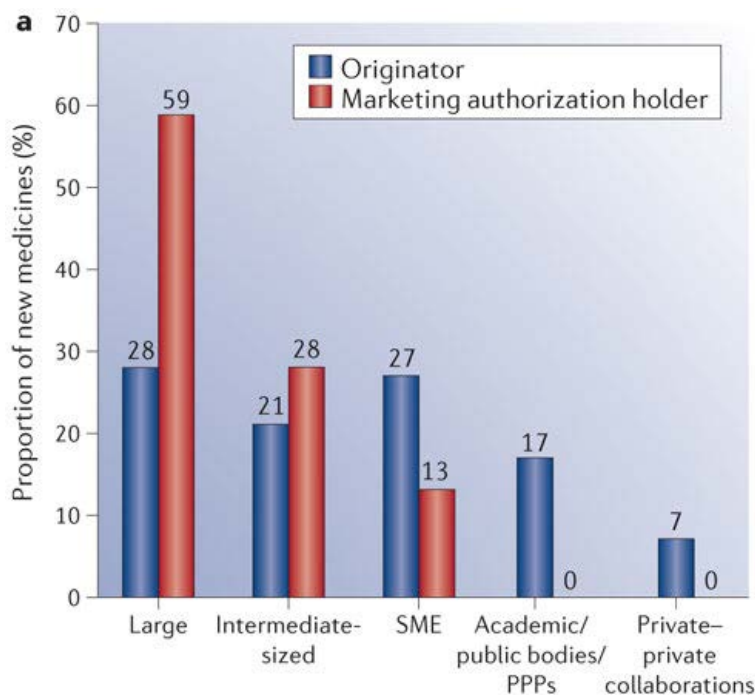


Priority Medicines (PRIME)

- Desarrollo de medicamentos como proceso complejo
- Optimización de los instrumentos regulatorios especialmente en medicamentos con un potencial impacto alto sobre la salud pública
- Importancia del dialogo precoz (asesoría científica)
- Complementariedad con iniciativas a nivel nacional
- Apoyo a academia y PYMES
- El acceso como prioridad de la estrategia 2020 de la red de agencias de medicamentos



Origin of new medicines in the EU (2010-2012)

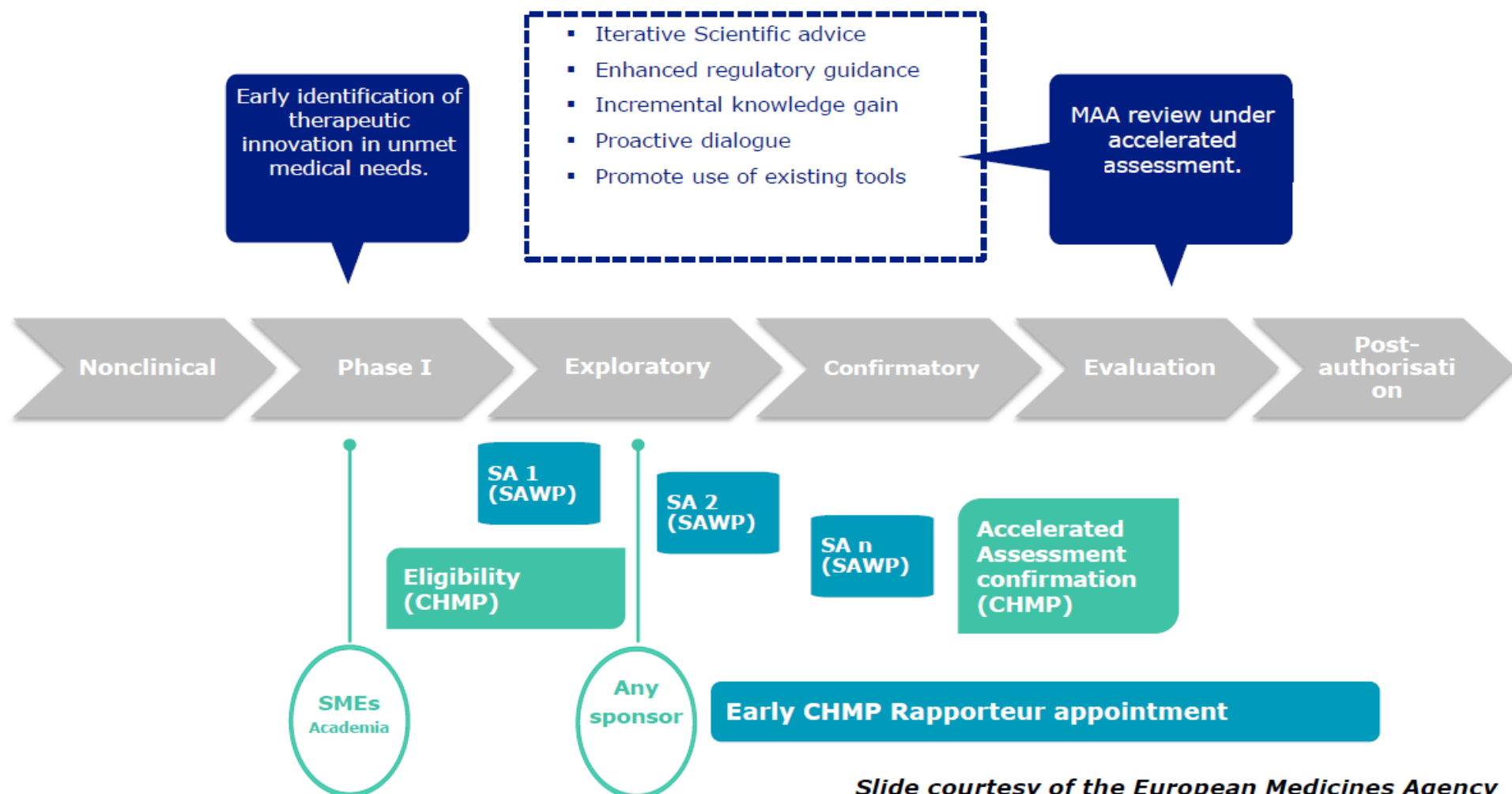


Of 94 novel medicinal products authorised

- Large majority marketed by large or intermediate sized companies
- SMEs and academia at the origin of innovation

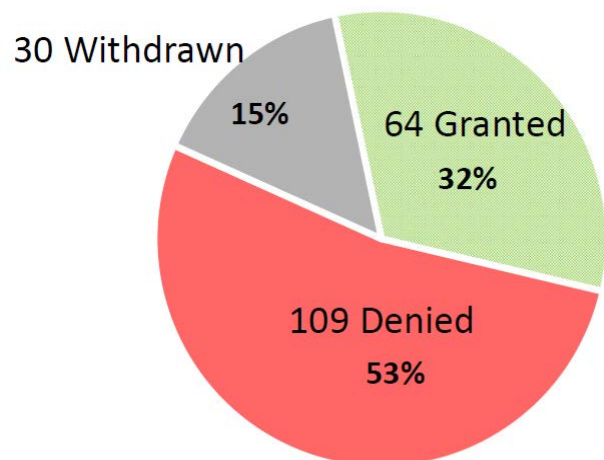


Overview of PRIME scheme



FDA Breakthrough Therapy Designation programme

Breakthrough Designation Requests 2012-2014 (N= 203)



- Most applications are for orphan or rare diseases
 - BTD granted or denied at similar rates to non-orphan diseases
- Majority are oncology, haematology and antiviral drugs
- About 25% rely on a biomarker
- Most applications submit data from only 1 clinical trial
 - Most are phase 1 or phase 2
 - Trial designs are mix of randomized and non randomized, and does not correlated with whether BTD was granted or denied
- Determining what constitutes “substantial improvement” over existing therapy is challenging

clinical
trials

Summary of
initiation

Marketing
authorisation

Market
Access

Early
data

Parallel
Scientific
Advice

Early
access
programmes

Scientific
Advice

Exceptional
circumstances

Alternative
pathways

Central
approval

Accelerated
Assessment

Register

Idea

RND

EU Innovation
track

PRIME



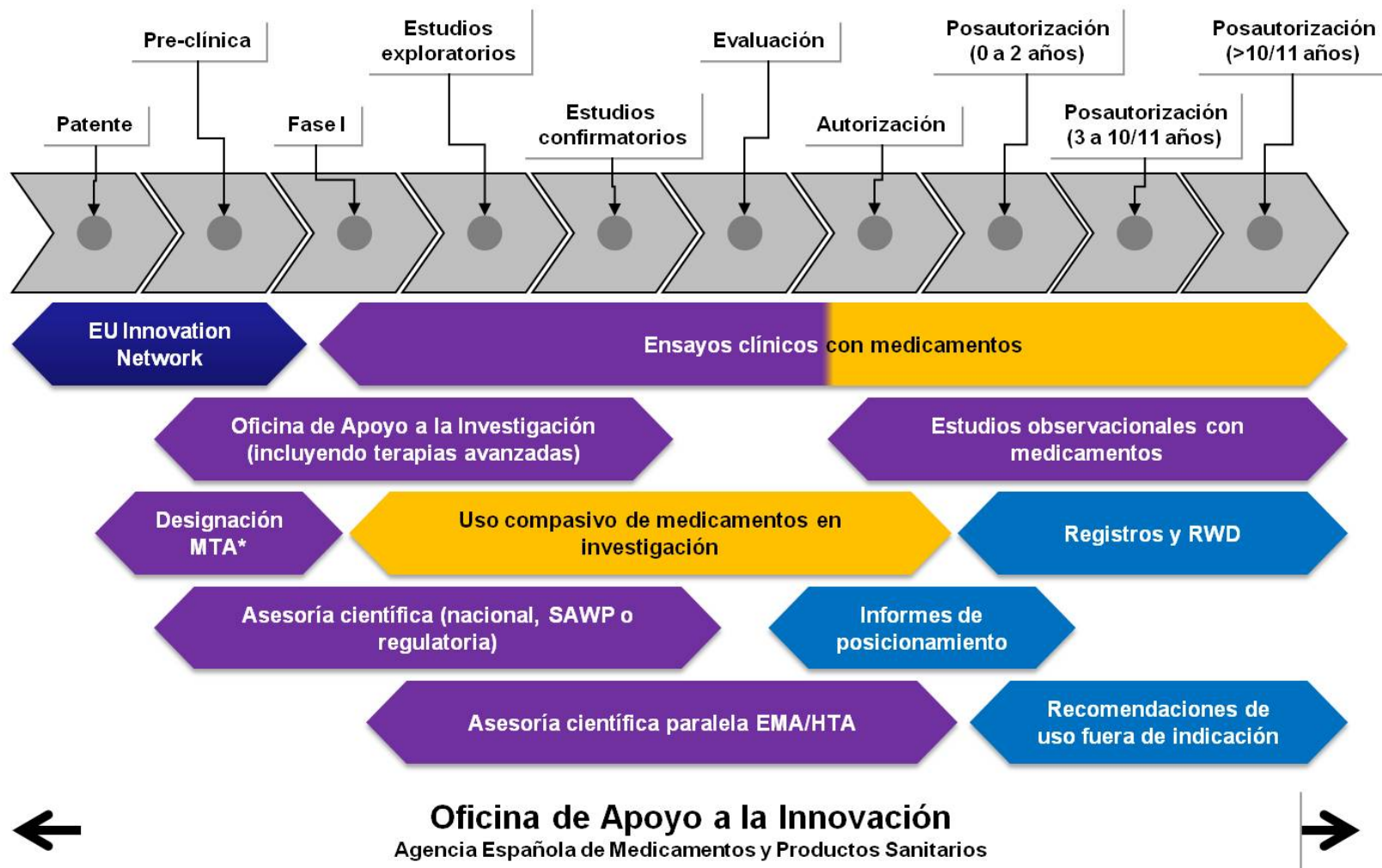
Oficina de apoyo a la INNOVACIÓN y CONOCIMIENTO sobre MEDICAMENTOS

—
Agencia Española
de Medicamentos
y Productos Sanitarios



Servicios de la oficina de apoyo a la **innovación** y **conocimiento** sobre medicamentos

- 01. Coordinación
con la Red Europea
de Oficinas de Innovación
- 02. Apoyo a la Investigación
- 03. Acceso
a los medicamentos
antes de su autorización
- 04. Acceso a
los medicamentos
después de su autorización



■ Coordinación Innovación UE
 ■ Apoyo Investigación /Regulatorio
 ■ Acceso pre-autorización
 ■ Acceso post-autorización

... en definitiva, integración a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento

THINK
OUTSIDE
THE
BOX





GRACIAS