

Actividad investigadora de la industria farmacéutica en el ámbito de las Enfermedades Raras



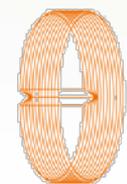
Amelia Martín Uranga
Plataforma Tecnológica Española
Medicamentos Innovadores - Farmaindustria

- ▶ El proceso de desarrollo de nuevos fármacos
- ▶ La situación en España
- ▶ Medicamentos huérfanos en Europa
- ▶ EERR: investigación clínica
- ▶ El proyecto BEST: participantes y éxitos
- ▶ Investigación clínica en medicamentos huérfanos
- ▶ Indicadores de competencia
- ▶ Regulación y registros: claves en I+D EERR
- ▶ Nuevos retos en I+D EERR: colaboración
- ▶ Conclusiones



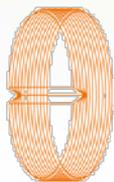
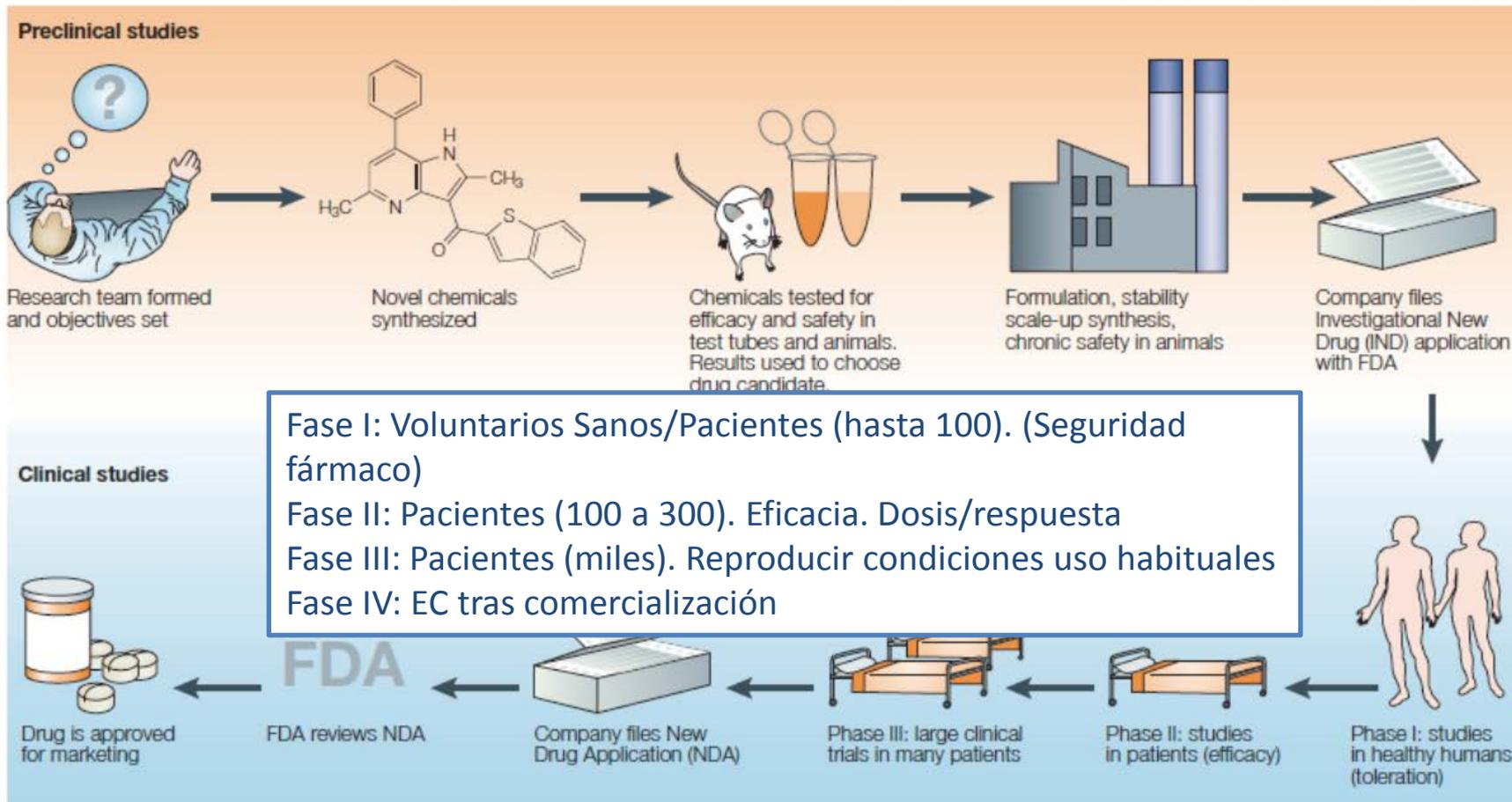
2016

MEDICAMENTOS INNOVADORES
Plataforma Tecnológica Española



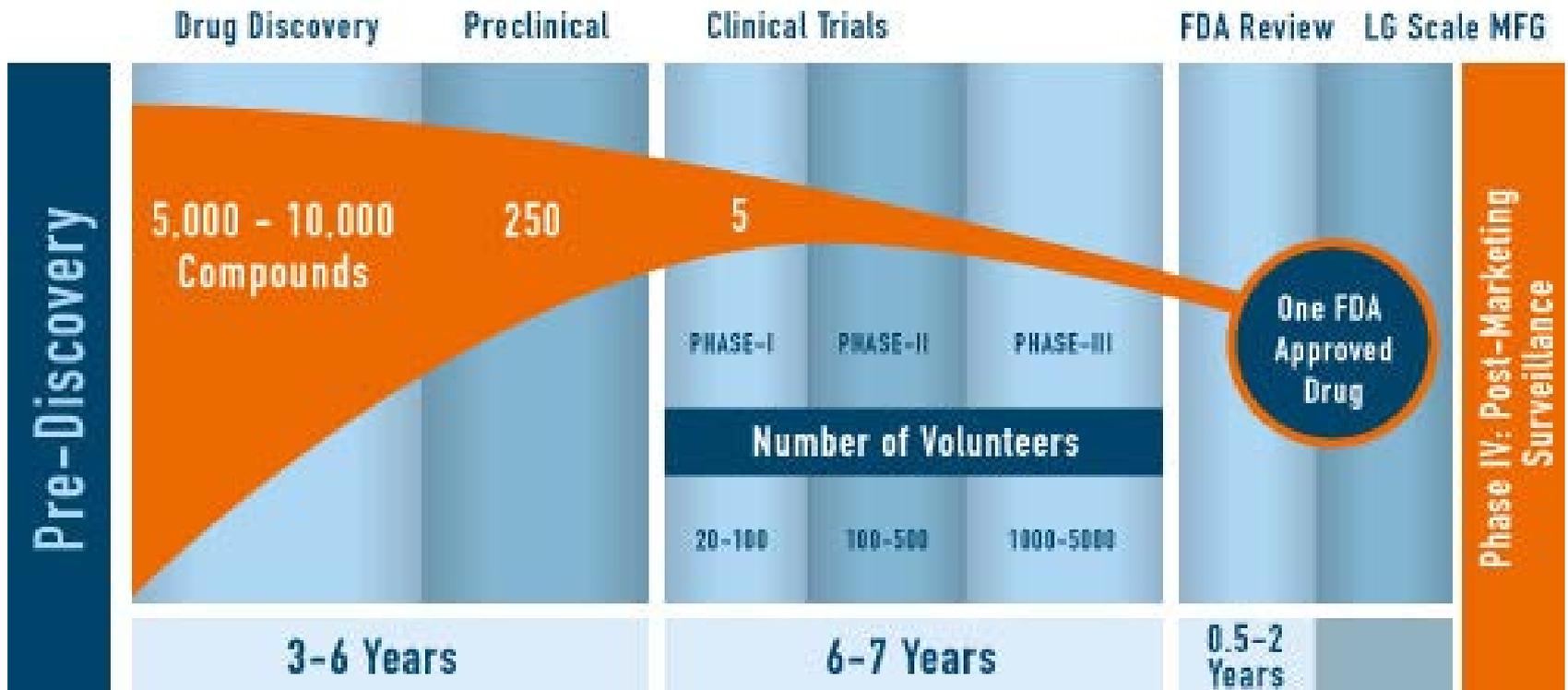
El proceso de desarrollo de nuevos fármacos

Involucra diversas etapas y capacidades

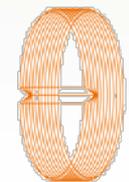


El proceso de desarrollo de nuevos fármacos

Un embudo largo, estrecho y costoso



El coste estimado en I+D de un nuevo fármaco es de **1.172 millones de euros** (datos de 2012)

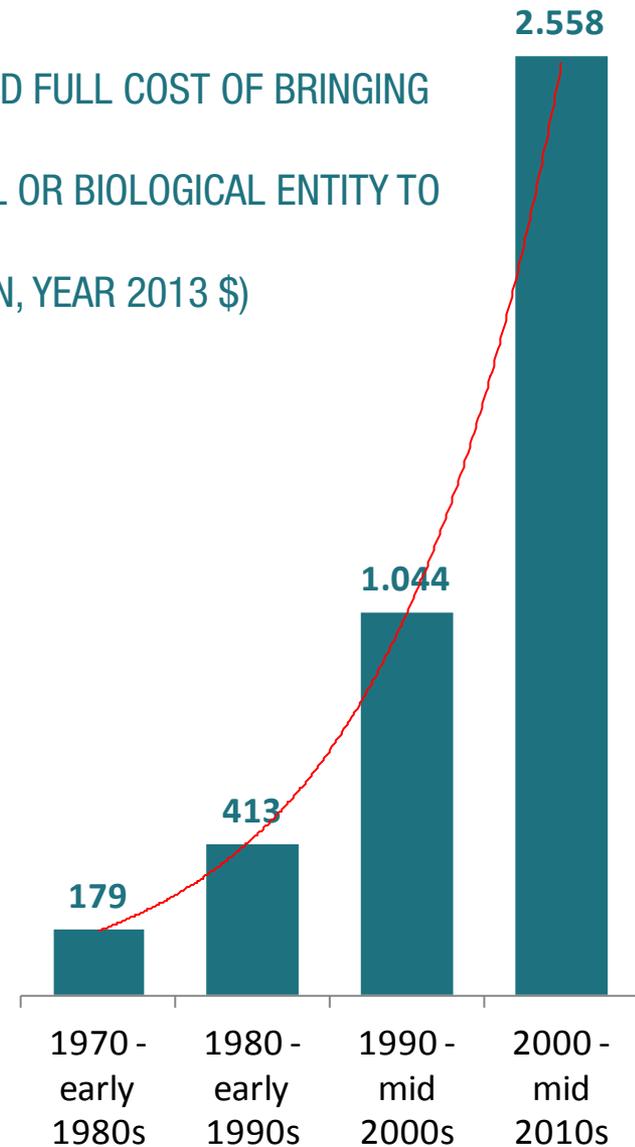


Una investigación cada vez más costosa

El coste de puesta en el mercado de un nuevo medicamento ha tenido un crecimiento exponencial

A pesar del incremento en investigación, el número de nuevos medicamentos aprobados apenas ha aumentado

ESTIMATED FULL COST OF BRINGING
A NEW
CHEMICAL OR BIOLOGICAL ENTITY TO
MARKET
(\$ MILLION, YEAR 2013 \$)



Fuente: Joseph. A. DiMasi, Henry G. Grabowski, Ronald W.Hansen, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, Journal of Health Economics, 47 (2016), 20–33

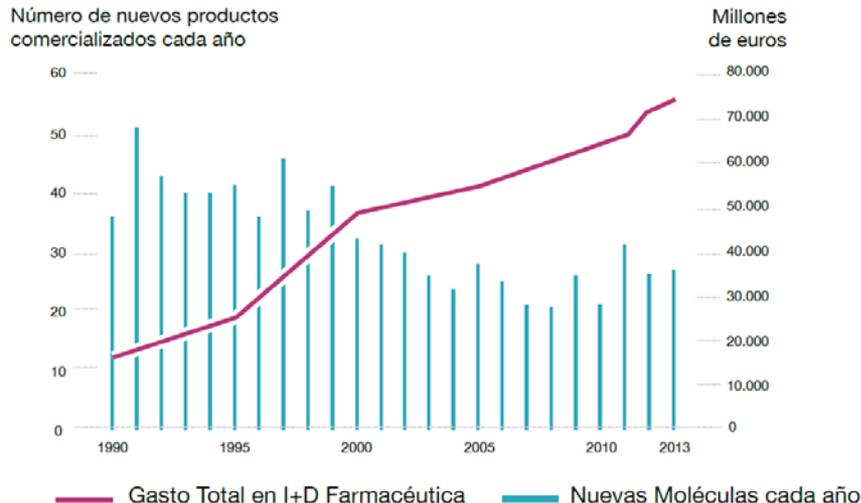
Descubriendo la investigación en las ER – 15 septiembre 2016

2016

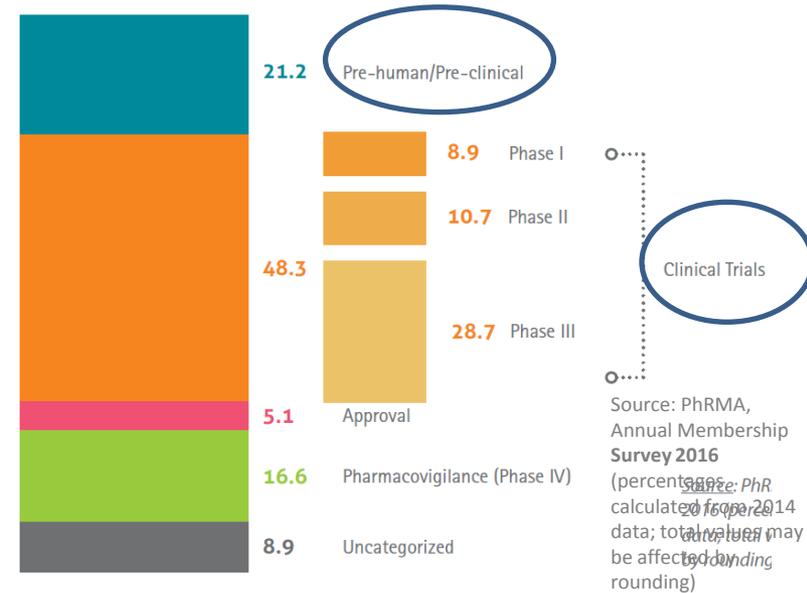
MEDICAMENTOS INNOVADORES
Plataforma Tecnológica Española

La investigación clínica

Cerca del 50% del coste se aplica a investigación clínica



Fuente: CMR Internacional y EFPIA



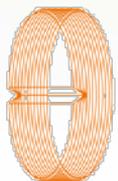
Source: PhRMA, Annual Membership Survey 2016 (percentages calculated from 2014 data; total value may be affected by rounding)

El desafío de la innovación abierta

La INNOVACIÓN está en TODAS partes

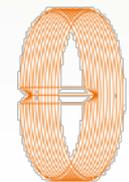
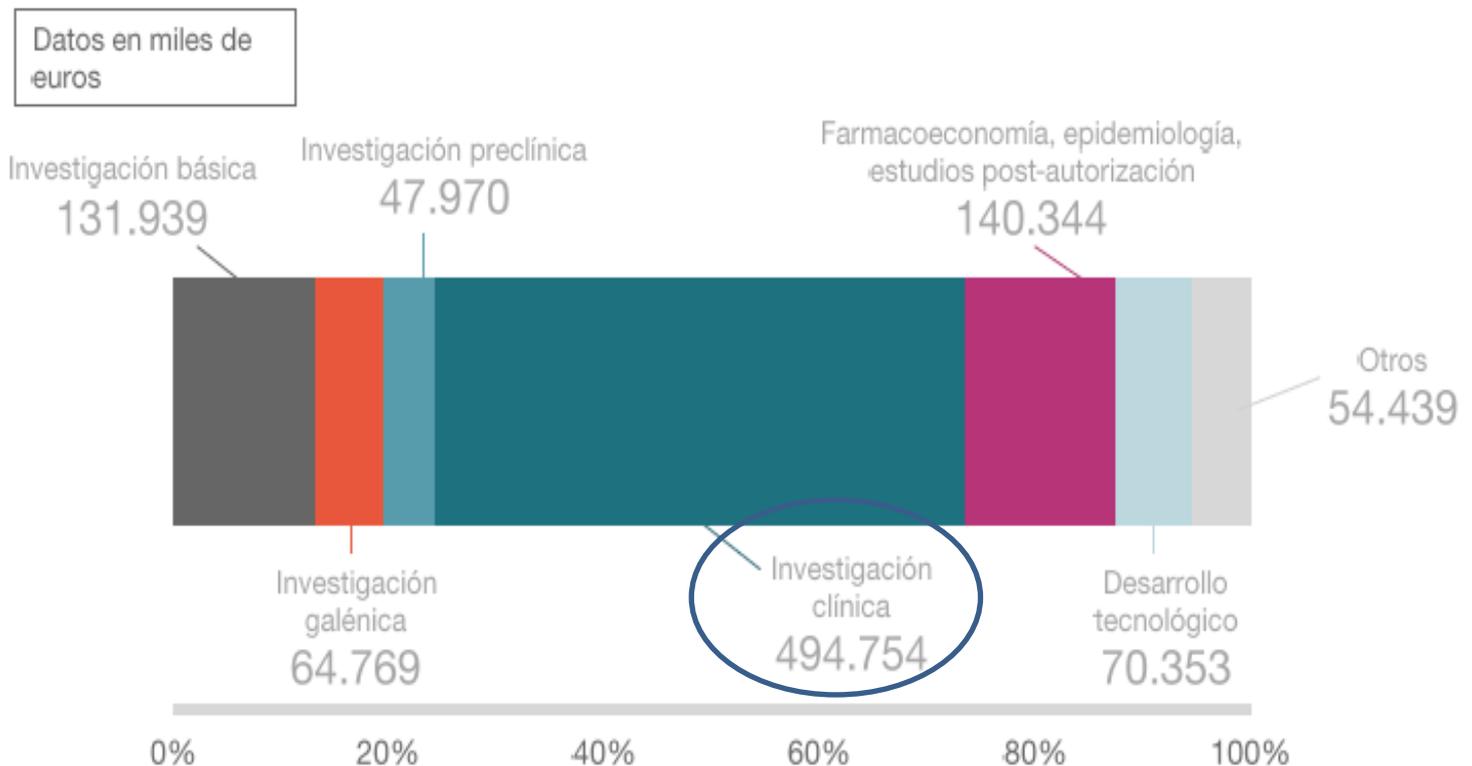
Los nuevos fármacos buscan el capital mixto

Colaboración



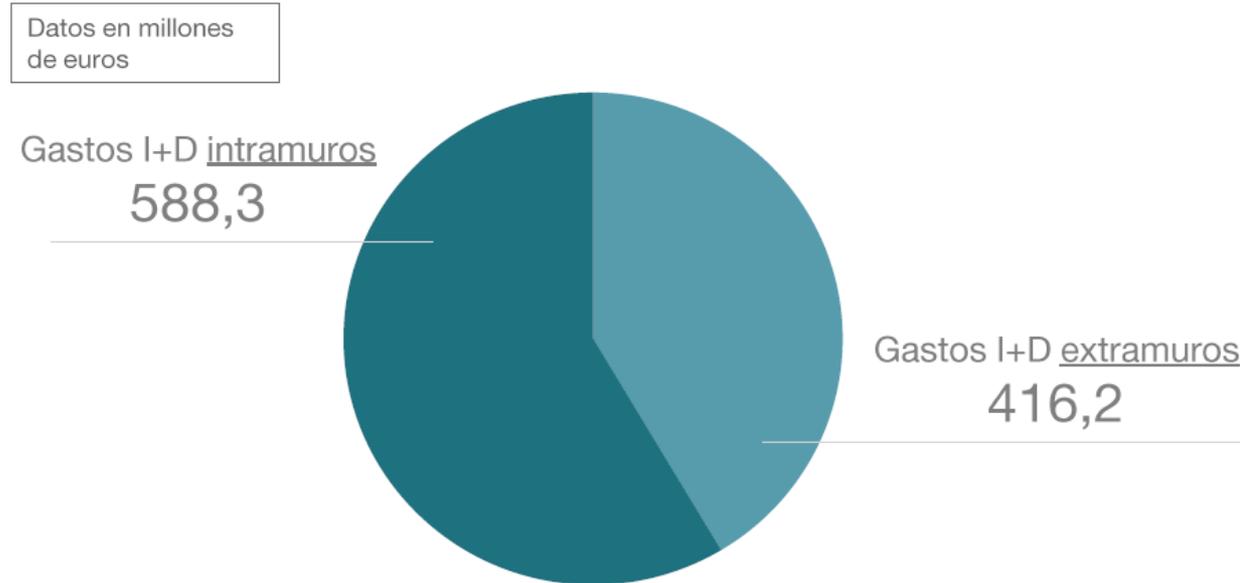
Desglose del gasto en I+D por fases de investigación (2015)

De los 1.004 millones de euros destinados a I+D la principal fase por volumen de gasto fue la de **ensayos clínicos** (495 millones de euros) y se invirtieron **132 millones de euros en investigación básica**.

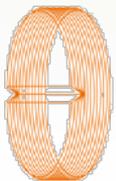


La situación en España

Si bien la mayor parte del gasto en I+D se produjo en los centros de investigación de las propias compañías farmacéuticas (**I+D intramuros**), el **41%** de su gasto total en I+D se destinó a contratos de investigación con hospitales, universidades y centros públicos (**I+D extramuros**).



Fuente: Farmaindustria

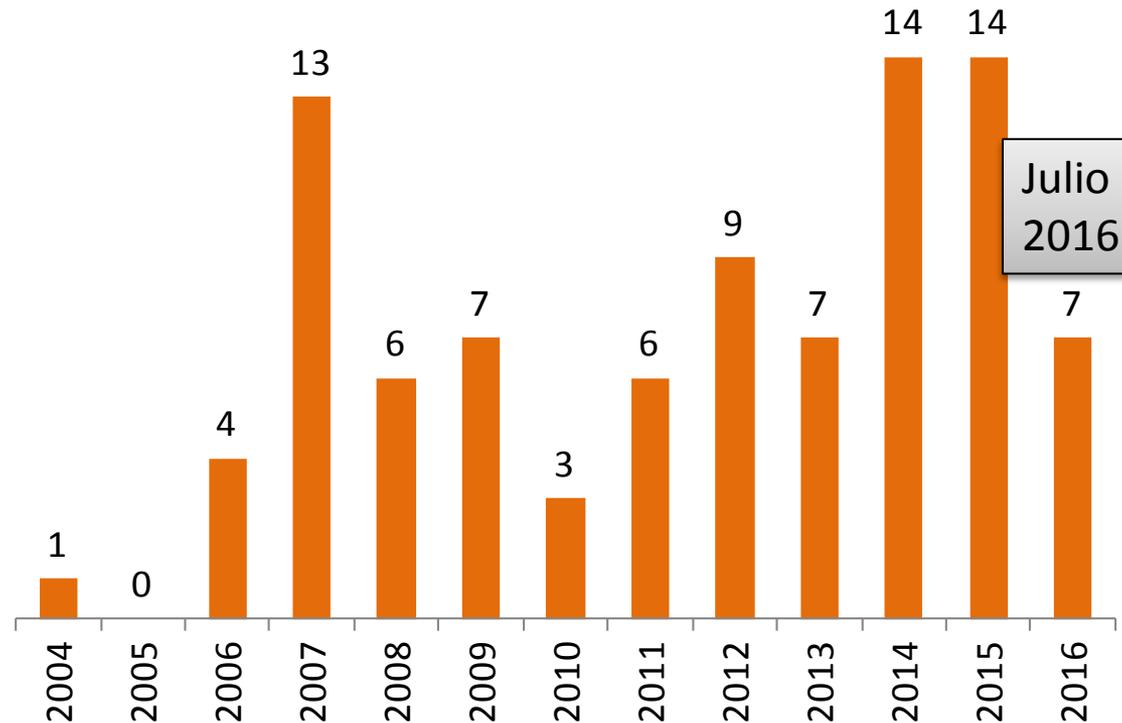


Medicamentos Huérfanos en Europa

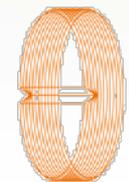
Number of orphan medicinal products in Europe with European orphan designation and European market authorisation by date of MA

✓ A junio 2016 la EMA tiene autorizados 94 medicamentos con designación huérfana.

✓ Destacar el fuerte incremento en los últimos años



Fuente: Orphanet Report Series - List of Orphan Drugs in Europe. July 2016

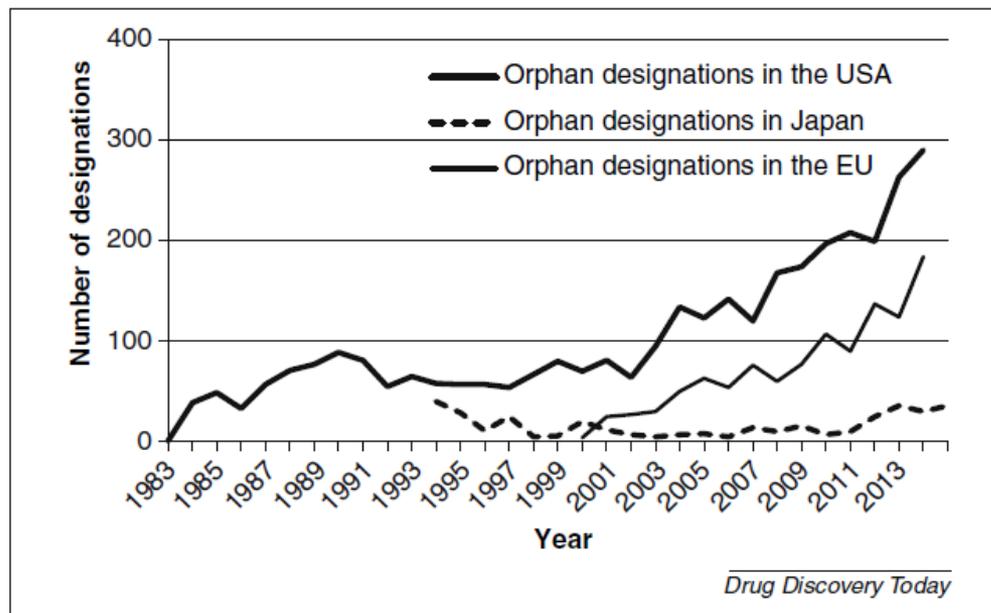


Comparación internacional

Número de designaciones como MH y aprobaciones desde el establecimiento de regulaciones específicas en USA, UE y Japón

	USA	EU	Japan
Original data from agencies			
Data collection period	1983–February 28, 2015	2000–February 28, 2015	1993–February 28, 2015
Number of orphan drug designations	3345	1146	359
Number of marketing approvals of designated orphan drugs	496	87	236

Evolución del número de designaciones como MH en USA, UE y Japón

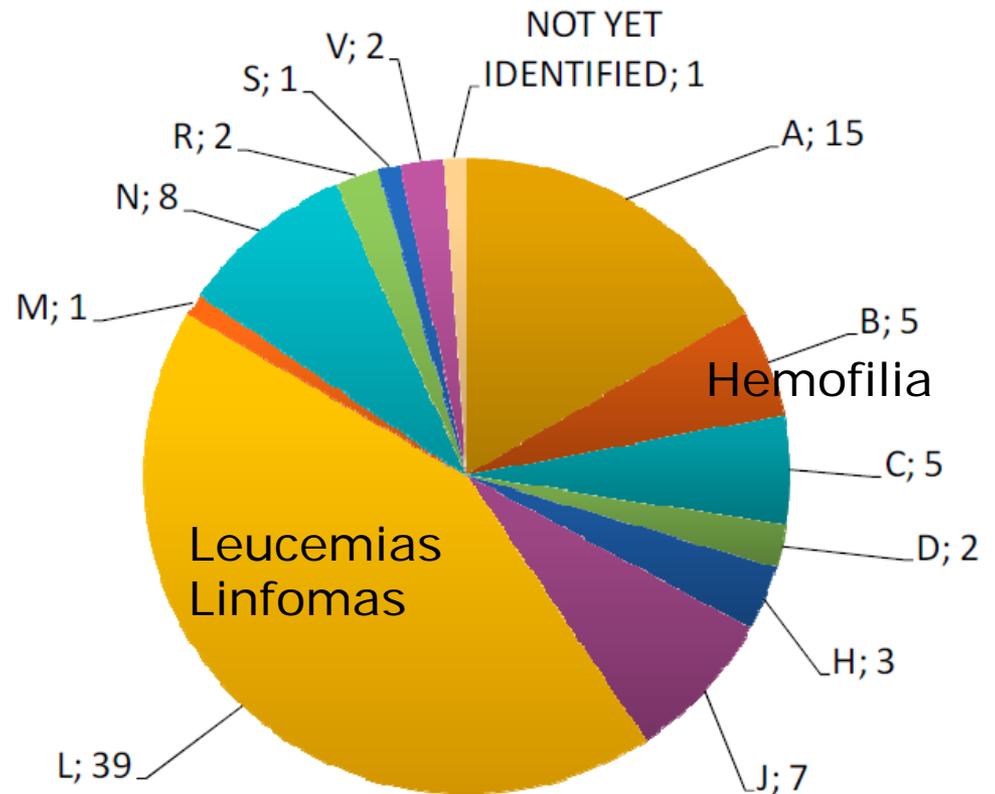


Fuente: “Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan”. Manabu Murakami and Mamoru Narukawa. Drug Discovery Today, Volume 21, Number 4, April 2016

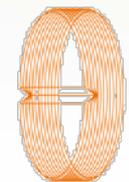
Medicamentos Huérfanos en Europa

Number of orphan medicinal products in Europe with European orphan designation and European market authorisation by ATC category

Código	Grupos principales
A	Tracto alimentario y metabolismo
B	Sangre y órganos formadores de sangre
C	Sistema cardiovascular
D	Productos dermatológicos
H	Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo las hormonas sexuales
J	Antiinfecciosos generales para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M	Sistema músculo-esquelético
N	Sistema nervioso central
R	Sistema respiratorio
S	Órganos sensoriales
V	Varios
NYI	Todavía no identificado



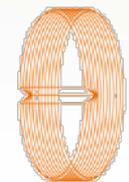
Fuente: Orphanet Report Series - List of Orphan Drugs in Europe. July 2016



-Mismas cuestiones éticas que en otras AT: pertinencia de la investigación, relación beneficio/riesgo, control por un comité, CI, protección de la intimidad y confidencialidad de los datos.

-Específicos de la investigación EERR:

- ✓ Dificultad para reclutar pacientes
- ✓ Modelos preclínicos más complejos
- ✓ Falta de biomarcadores
- ✓ Escasez de centros especializados y de trabajo en red
- ✓ Falta de conocimiento de la historia natural de la enfermedad (importancia de los Registros)
- ✓ Soporte financiero (EECC no comerciales. SCReN)

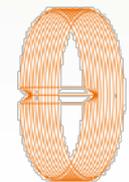


Nos falta mucho para que España sea un país de referencia en la puesta en marcha de ensayos clínicos en enfermedades raras. Debería haber mayor agilidad en los trámites necesarios para ofrecer a las compañías que desarrollan la investigación clínica un lugar idóneo para llevarla a cabo; esto, por mi experiencia, es mucho más rápido en otros países como Holanda, Reino Unido y los EEUU. Siempre que hemos tenido alguna oportunidad de ofrecer España para participar en un ensayo internacional, hemos tenido grandes dificultades.

El paciente y los ensayos clínicos

Reflexiones desde una asociación de pacientes
con enfermedades raras

Luces y sombras en la investigación clínica,
2013



España primer país de la UE en implementar la nueva regulación europea sobre EECC

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (UE) Nº 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE
(Texto pertinente a efectos del EEE)



BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO



Núm. 307

Jueves 24 de diciembre de 2015

Sec. I. Pág. 121923

En vigor desde 13/1/2016

Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Objetivo	Cómo implementarlo
Simplicidad, NO DUPLICIDAD!!!	Única solicitud. Único CEIm, único modelo de contrato*
Reducción costes y carga burocrática	Reducción de tiempos Contrato único. Cláusula suspensiva Envío del protocolo en inglés (resumen en español)
Mejor intercambio de información entre agentes	Único portal de entrada. Presentación simultánea AEMPs y CEIm No existen plazos de presentación. Agosto hábil
Mayor participación pacientes	CEIm
Transparencia	REEC (importancia para las EERR)

Proyecto BEST: Excelencia en IC

45 Laboratorios



3 Sociedades científicas y la CUN



2016

MEDICAMENTOS INNOVADORES
Plataforma Tecnológica Española



13 CCAA



57 centros adheridos

Descubriendo la investigación en las ER – 15 septiembre 2016

Éxitos del Proyecto BEST

Origen: se puso en marcha en enero 2006(*) ante el riesgo **de perder investigación clínica** tras el Real Decreto 223/2004. Percepción de pérdida de competitividad y necesidad de medir y objetivar esa posible situación.

Objetivo: convertir a España en un **país atractivo** para la investigación clínica
Diez años después lo hemos **conseguido** grandes avances:

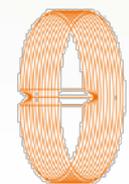
- ▶ **Involucración de los stakeholders:** Hospitales (red REGIC), IDIS, investigadores, sociedades científicas, grupos de investigación clínica, pacientes, CCAA, AEMPS, CEIC.
- ▶ **Cambio cultural:** La IC es buena para todos los stakeholders. Compartimos objetivos y métricas entre todos.
- ▶ **Competitividad:** Las métricas nos han ayudado a mejorar la competitividad de España (tiempos y reclutamiento). Permite a las compañías y a los centros compararse con el conjunto promoviendo espacios de mejora
- ▶ Diálogo más fluido entre **determinados agentes estratégicos**(industria, centros, CCAA). La mayor proximidad **ayuda a resolver** problemas (seguro, contratos, etc.).

* Datos incorporados desde la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004 (marzo 2004)



2016

MEDICAMENTOS INNOVADORES
Plataforma Tecnológica Española



Éxitos del Proyecto BEST

		2004	2015	%△	CAGR*
1	Número de ensayos clínicos en BDMetrics	117	2.615	n.a	n.a
	Número de ensayos de la IF autorizados por la AEMPS	473	641	36%	3%
2	Gasto en Investigación clínica de la industria (M €)	299**	495	66%	5%
	Gasto en I+D de la industria (M €)	706**	1.004	42%	3%
3	Tiempo global de inicio de un ensayo (días) <i>first patient-in</i>	244	178	-27%	-3%
	Diferencial con primer paciente europeo (días)	93	18	-81%	-14%
	Autorización después del dictamen del CEIC (días)	37	19	-49%	-6%
	Tramitación del contrato (días)	164	115	-30%	-3%
4	Eficiencia en el reclutamiento (reclutados/previstos en %)	92%***	104%	13%	1%
5	Ensayos en fases iniciales (I y II en % sobre el total)	37%	50%	35%	3%
6	Ensayos con participación de centros de AP (% sobre el total)	14%	5%	-66%	-9%
7	Ensayos en Oncología (% sobre el total)	28%	51%	82%	6%
	Ensayos en Cardiovascular (% sobre el total)	15%	5%	-66%	-9%
	Ensayos en Neurociencias (% sobre el total)	9%	3%	-69%	-10%

*CAGR: Compound Average Growth Rate

** Datos año 2005

*** Datos año 2005. EC finalizados en el año. El % varía por A.T. y por CCAA. Porcentaje de centros que no reclutan 13%

BDMetrics del proyecto BEST

BDMetrics es el principal resultado del proyecto BEST, es una base de datos que contiene información relevante sobre ensayos clínicos. Constituye un primer paso para:

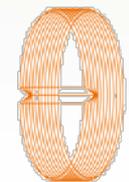
- ▶ Identificar los **factores de éxito** que conducen a una investigación clínica más **eficiente** y compararlos a escala **nacional** e **internacional**.
- ▶ Implantar un **sistema de medida del desempeño** basada en un conjunto de **indicadores** relevantes de la **eficiencia y la calidad** en la realización de la investigación clínica.

Contenido de la 20ª publicación de BDMetrics
(datos a diciembre 2015, sin nuevo RD)

1.445 EECC Finalizados

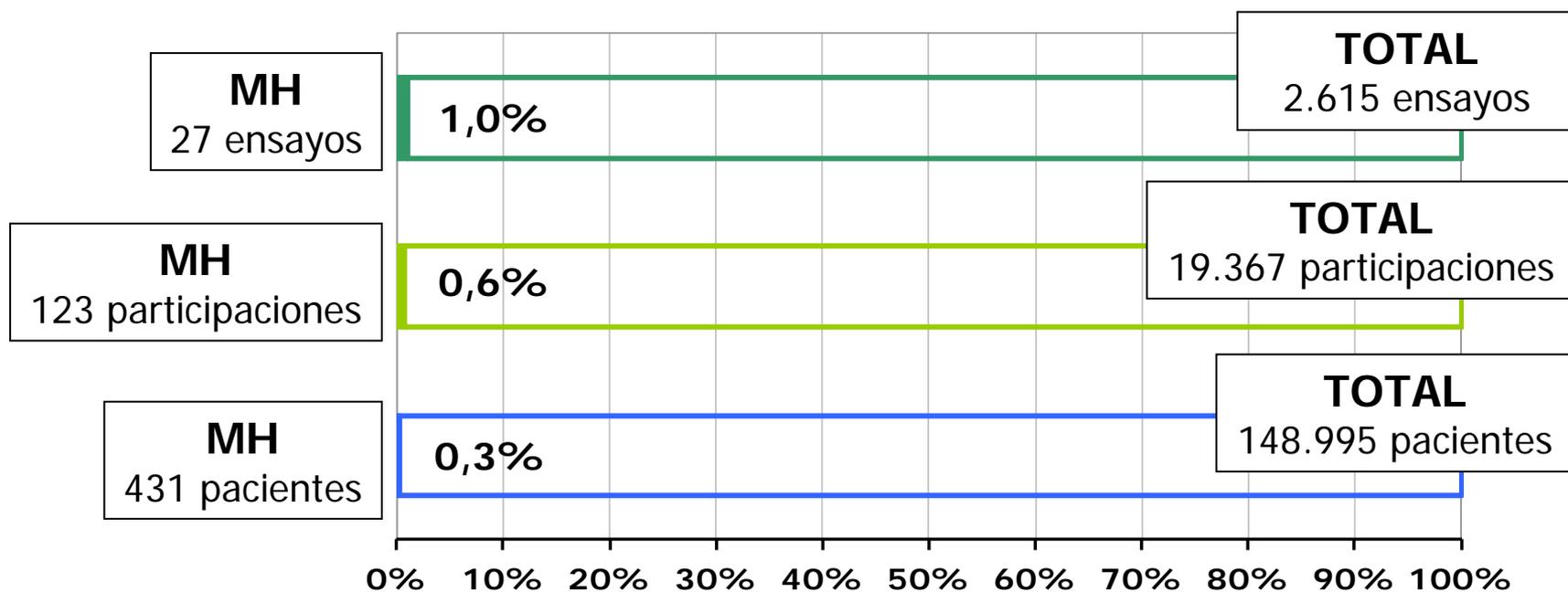
20ª Publicación

Número de Ensayos Clínicos	2.615
Número de participaciones de Centros	19.367
Número de CEICs de Referencia distintos	83
Número de CEICs Implicados distintos	157
Número de Centros distintos	784
Desde fecha de envío al CEIC	19-02-2004
Hasta fecha de envío al CEIC	17-12-2015

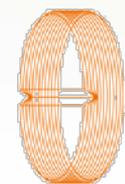


Ensayos, participaciones de centros y pacientes sobre medicamentos huérfanos

Como era de esperar el volumen de la investigación en medicamentos huérfanos comparado con el resto de investigación clínica es muy pequeño. Señalar la diferencia entre el número de pacientes previstos en los ensayos en MH (16 pacientes) frente al resto de ensayos (58 pacientes)

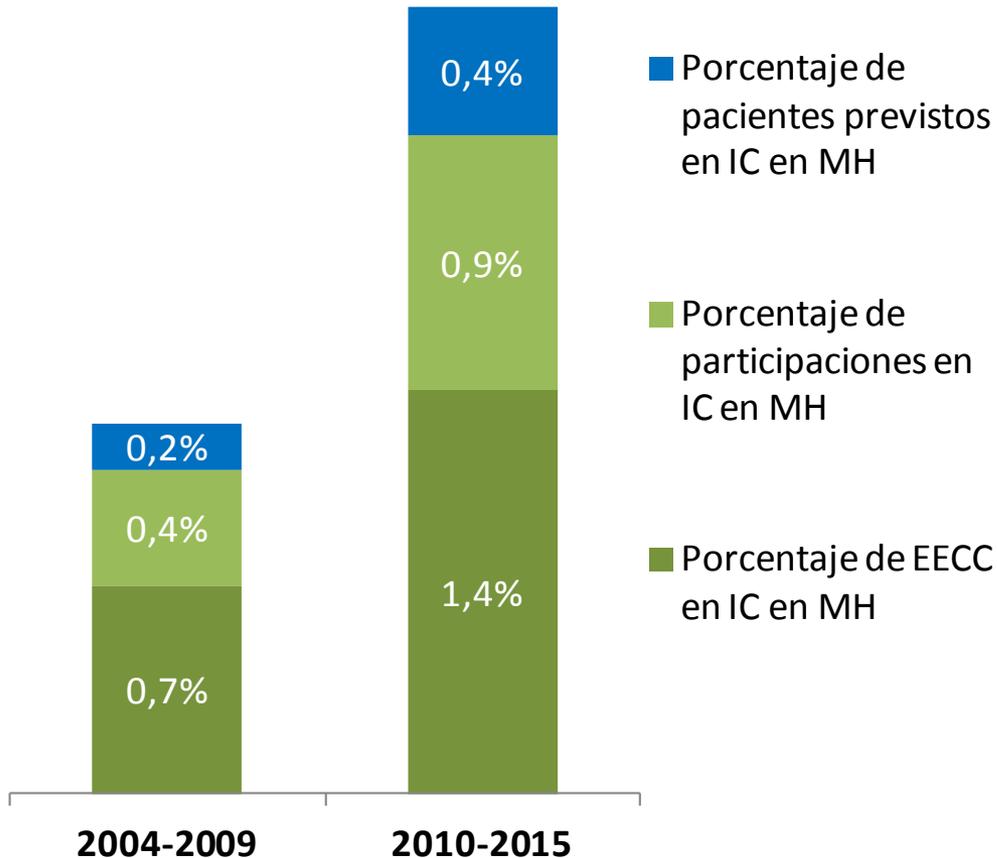


De los 2.615 ensayos clínicos que contiene la muestra, **27 ensayos** corresponden a **medicamentos huérfanos (MH)**, estos se implementan en **123 participaciones en centros** que tienen previsto incluir **431 pacientes**.



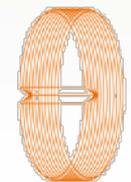
Evolución de ensayos, participaciones de centros y pacientes en MH

Evolución de los ensayos, participaciones y pacientes previstos en MH en dos periodos: 2004-2009 y 2010-2015

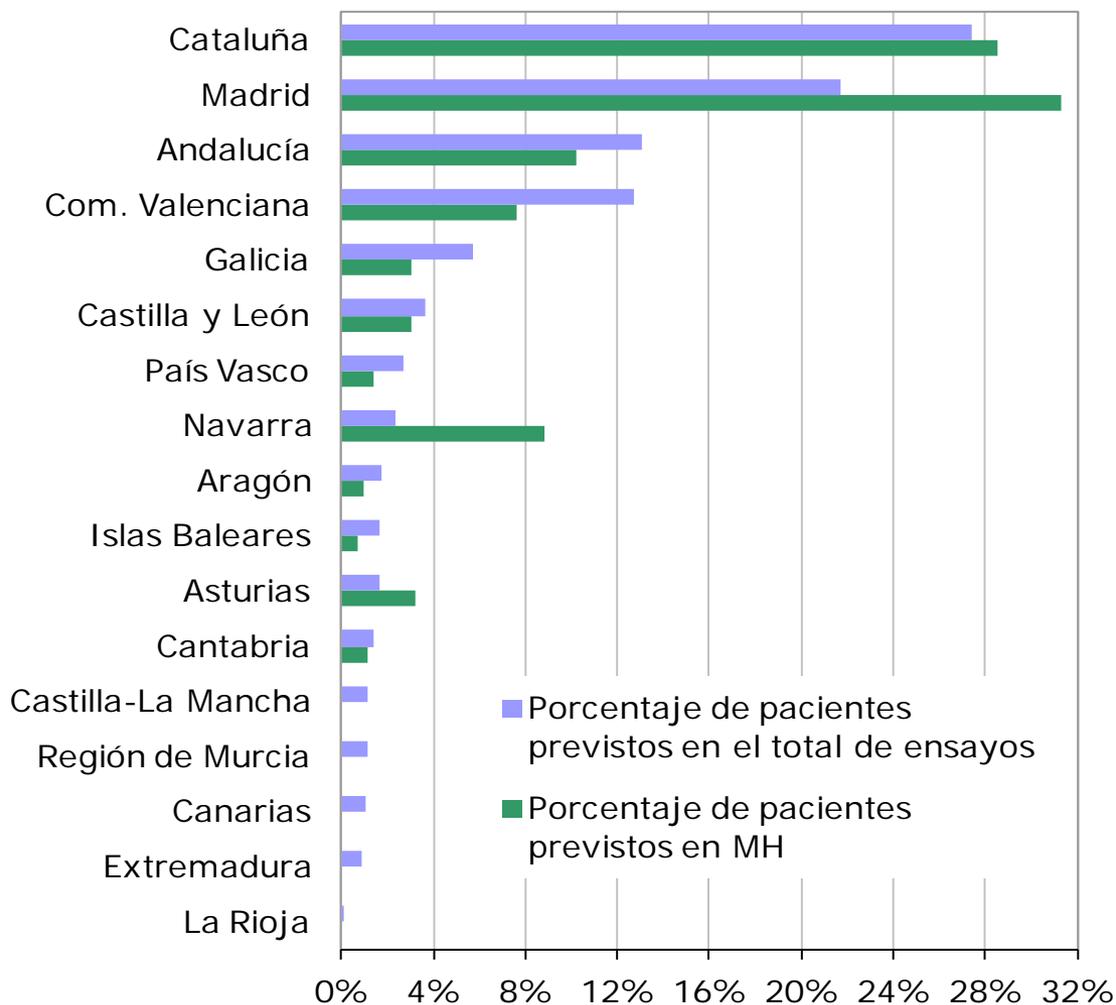


Se aprecia un **claro incremento**, más acusado en el número de ensayos y participaciones.

Porcentaje sobre el total de cada grupo en cada periodo

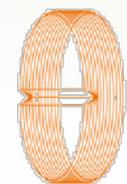


Pacientes previstos de incluir en ensayos en medicamentos huérfanos por CCAA



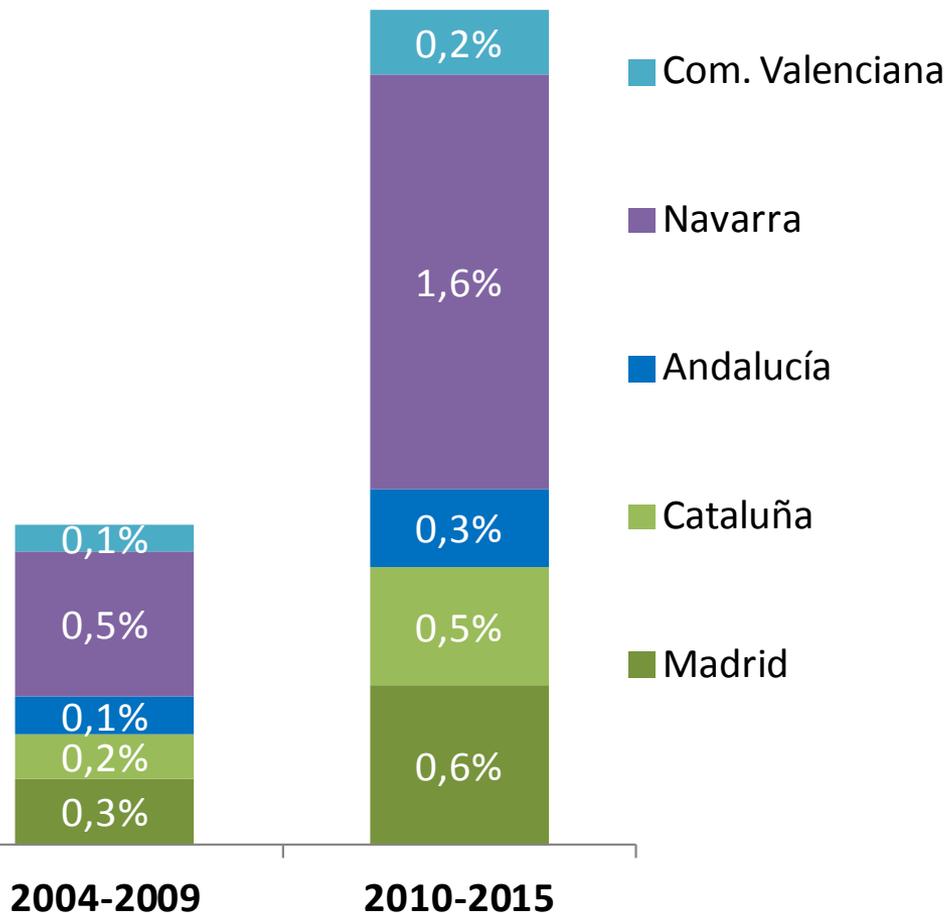
Madrid y Cataluña, junto con Navarra y Asturias, muestran una perceptible especialización en ensayos en medicamentos huérfanos.

Distribución por CCAA de los 431 pacientes previstos para incluir en ensayos en MH y del total de los 148.995 pacientes previstos incluidos en la muestra



Pacientes previstos de incluir en ensayos en medicamentos huérfanos por CCAA

Evolución de los pacientes previstos en MH en dos periodos: 2004-2009 y 2010-2015



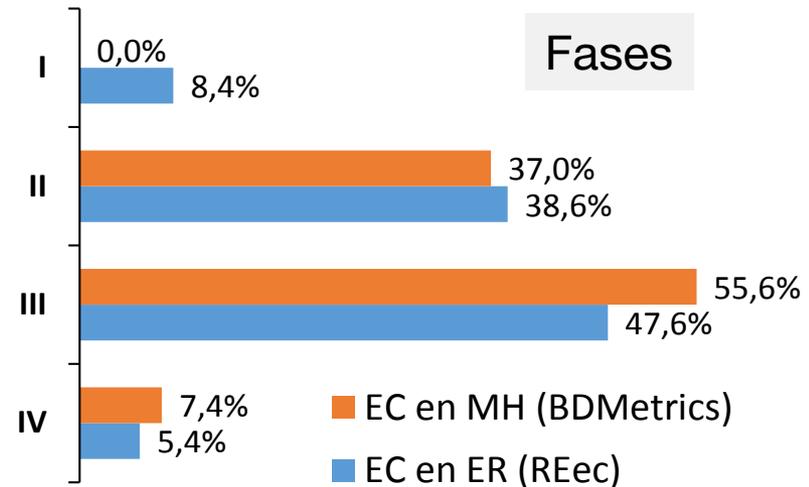
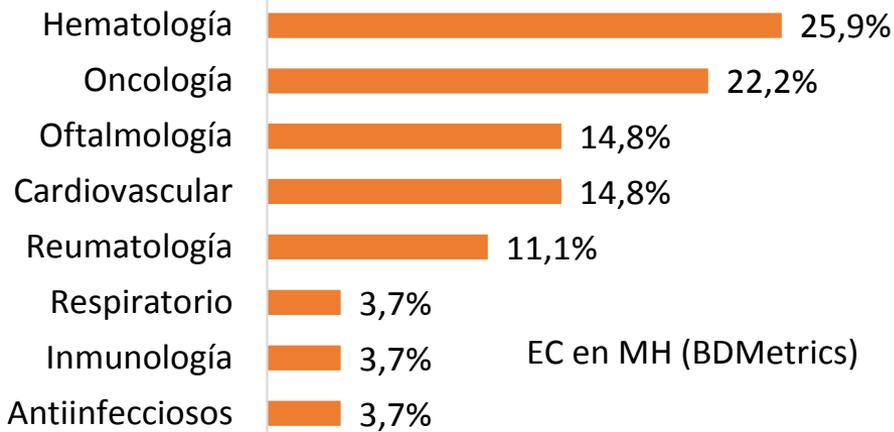
Todas las CCAA han aumentado su proporción de pacientes en medicamentos huérfanos. Destaca el aumento de Navarra y Andalucía.

Porcentaje de los pacientes en MH sobre el total de pacientes en cada CA.

Cinco CCAA que acumulan más del 85% de los pacientes en MH.

Tipología de la investigación

Áreas terapéuticas

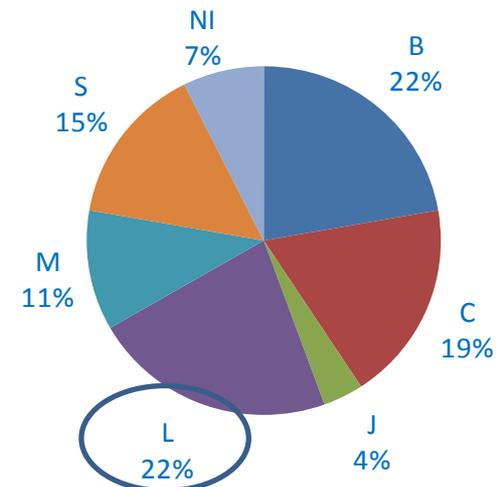


(% participaciones sobre el total de cada grupo)

EC en MH (BDMetrics)

	Internacionales	Locales
EC en MH (BDMetrics)	96,3%	3,7%

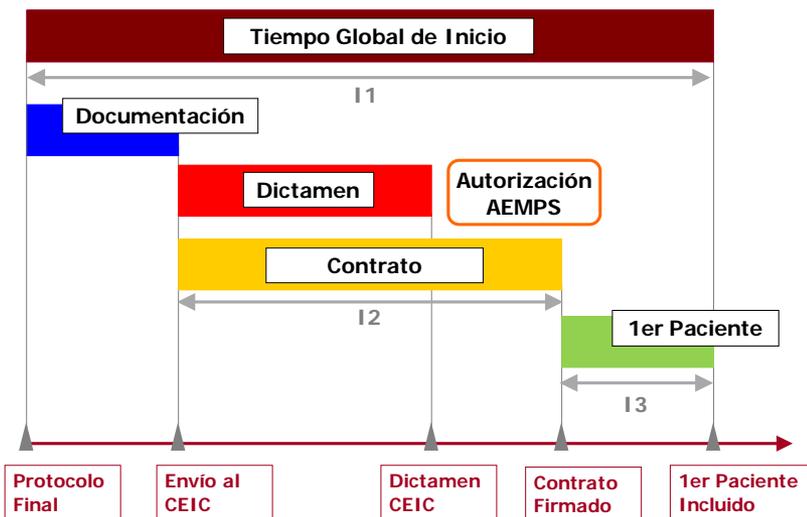
Código ATC	Grupos Principales	Nº EECC
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	6
C	Aparato cardiovascular	5
J	Antiinfecciosos de uso sistémico	1
L	Antineoplásicos e inmunomoduladores	6
M	Sistema musculo-esquelético	3
S	Órganos de los sentidos	4
NI	No identificado	2



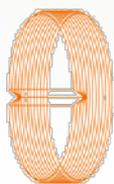
Indicadores de ejecución de la investigación

Para comparar la ejecución de la investigación clínica en MH con el resto de ensayos se utilizan seis indicadores: tres ligados al tiempo de puesta en marcha del ensayo y tres relacionados con el reclutamiento de pacientes

- ❑ **I1** Tiempo global de inicio: desde la recepción del protocolo CEIC hasta la inclusión del primer paciente en el ensayo
- ❑ **I2** Tiempo desde el envío al CEIC de la documentación hasta la recepción del Contrato Firmado
- ❑ **I3** Tiempo desde la recepción del Contrato a la Inclusión del Primer Paciente



- ❑ **Tasa de reclutamiento**, media de los porcentajes del número real de pacientes incluidos sobre el de pacientes previstos a incluir en cada ensayo.
- ❑ **Ensayos sin reclutamiento**, porcentaje del número de participaciones que no reclutan a ningún paciente sobre el número total de participaciones
- ❑ **Velocidad de reclutamiento**, número de pacientes que se reclutan por mes. Se indica la mediana de los datos.

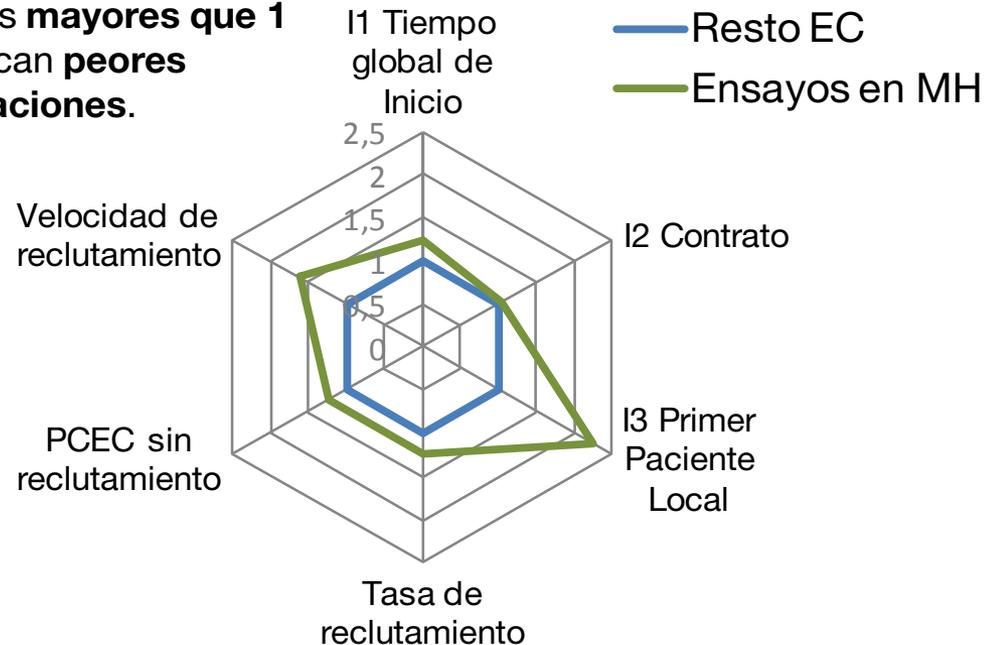


Resultados Indicadores de ejecución

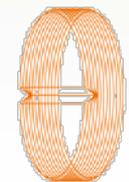
INDICADOR	Ensayos en MH	Nº casos	Resto EC	Nº casos
I1 Tiempo Global Protocolo – 1º Paciente (días)	263	23	214	2.304
I2 Envío CEIC – Contrato (días)	143	116	137	15.997
I3 Contrato – 1º Paciente (días)	159	80	71	12.250
Tasa de reclutamiento por ensayo (%)	80,0%	19	99,0%	1.378
PCEC sin reclutamiento (%)	16,0%	13	12,9%	1.099
Velocidad de reclutamiento (pacientes/mes)	0,4	73	0,65	10.061

Los indicadores en los ensayos en medicamentos huérfanos **no son mejores** que en el resto de ensayos, particularmente en el tiempo necesario para reclutar el primer paciente.

Valores **mayores que 1** significan **peores prestaciones**.



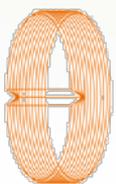
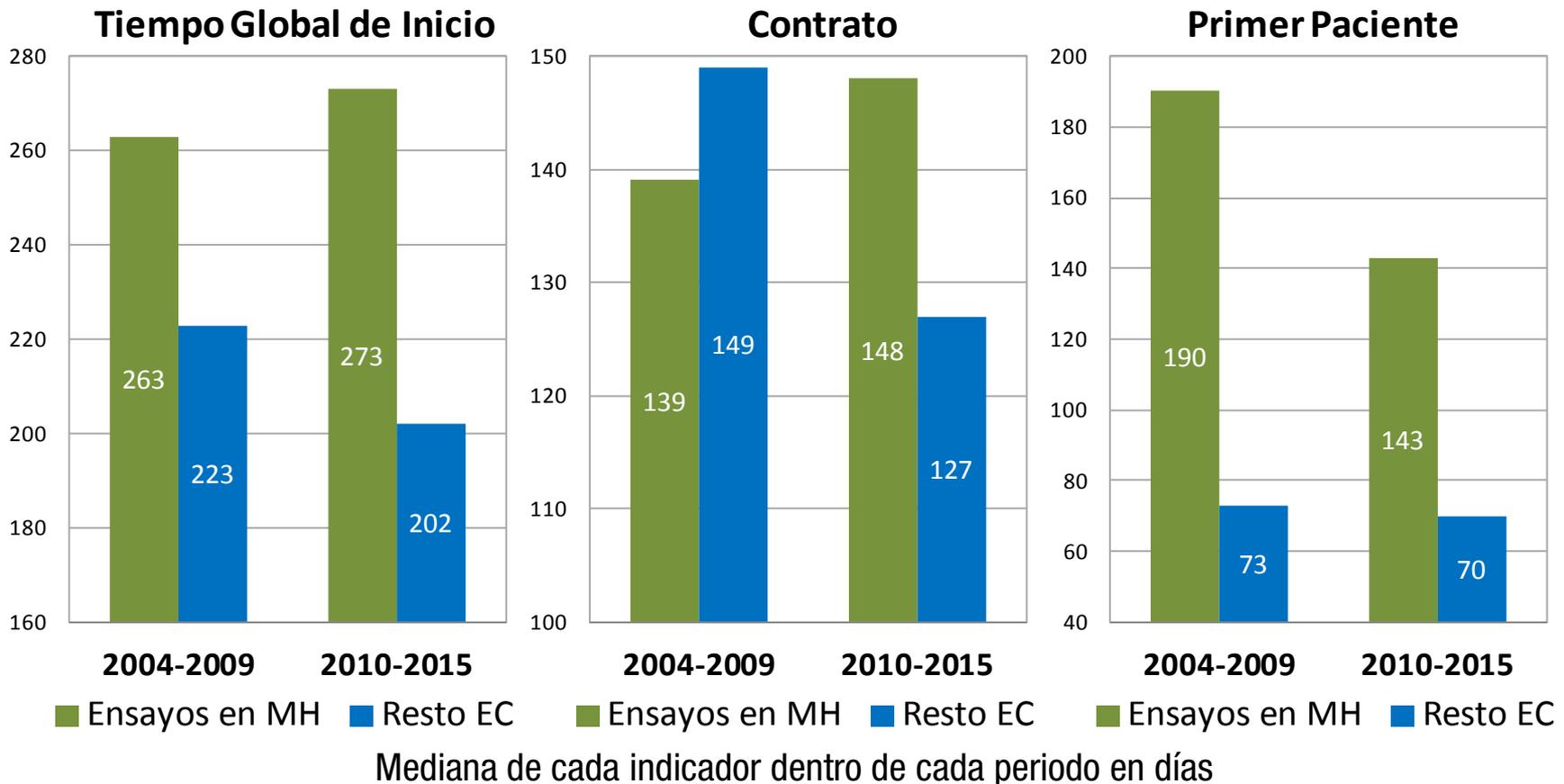
Sin embargo, esto es una foto fija y es interesante ver la evolución



Evolución de los indicadores de tiempo

Evolución de los indicadores de tiempos en la IC en MH y en el resto de ensayos en dos periodos: 2004-2009 y 2010-2015.

Salvo el indicador de primer paciente, el resto de tiempos en MH han aumentado.

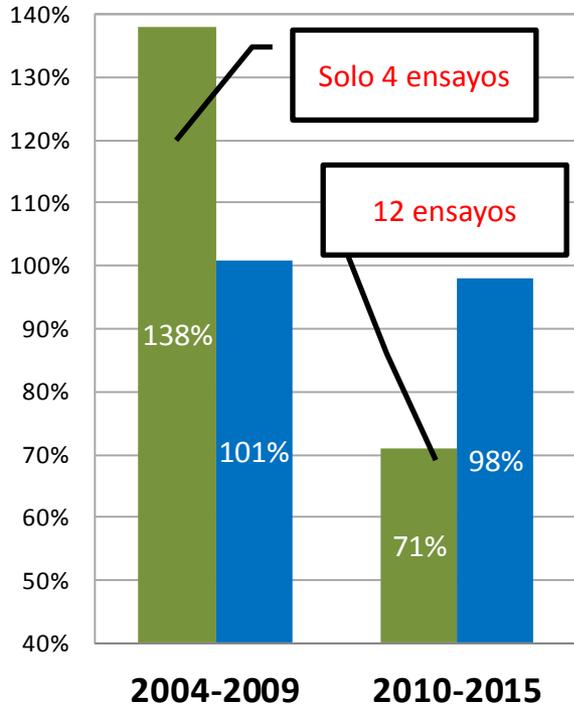


Evolución indicadores de reclutamiento

Evolución de los indicadores de reclutamiento en la IC en MH y en el resto de ensayos en dos periodos: 2004-2009 y 2010-2015.

Salvo la velocidad de reclutamiento, el resto de indicadores en MH han empeorado.

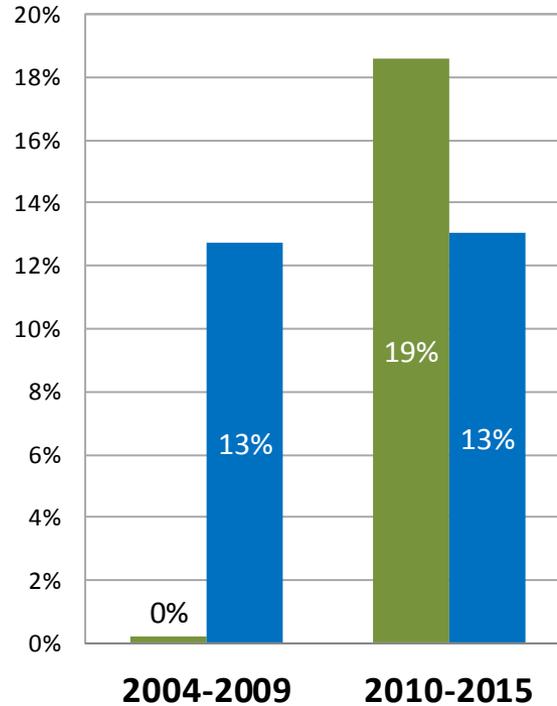
Tasa Reclutamiento



■ Ensayos en MH ■ Resto EC

Media tasas por EC en %

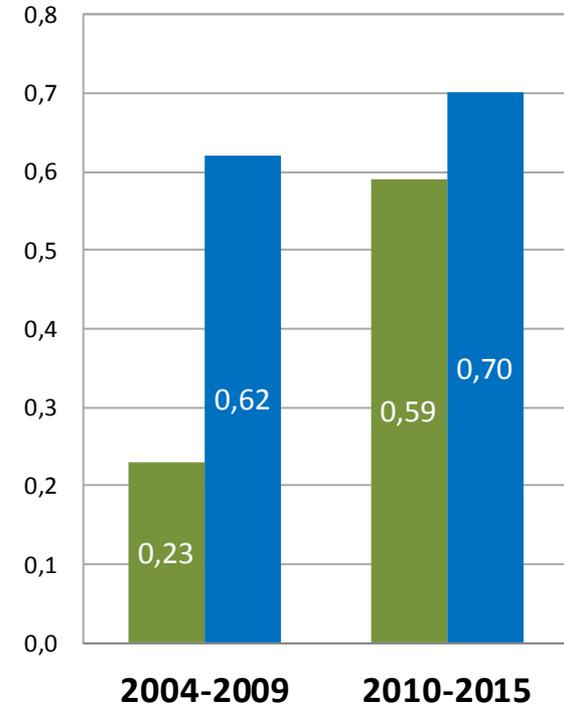
Sin Reclutamiento



■ Ensayos en MH ■ Resto EC

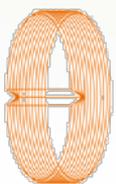
% participaciones sin reclutamiento

Velocidad Reclutamiento



■ Ensayos en MH ■ Resto EC

Pacientes por mes



Regulación y registros: claves en la la IC en EERR

✓ **Marco regulatorio** para el desarrollo de los denominados **medicamentos huérfanos**.

Dos son las principales iniciativas actualmente en vigor:

- La **Orphan Drug Act** (ODA) en Estados Unidos (1983)
- **Reglamento** No 141/2000 de la Unión Europea

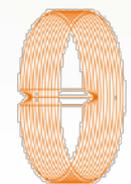
Exclusividad comercial

Asistencia en la elaboración de protocolos y seguimiento

Exoneración o reducción de la tasas reglamentarias

Ambas iniciativas se han considerado un **éxito** ya que han contribuido a impulsar la I+D y comercialización de los medicamentos huérfanos **fomentando la innovación** y, en particular, beneficiando a la industria **biofarmacéuticas** y a **compañías pequeñas y medianas**. Aunque hay que seguir superando algunos obstáculos.

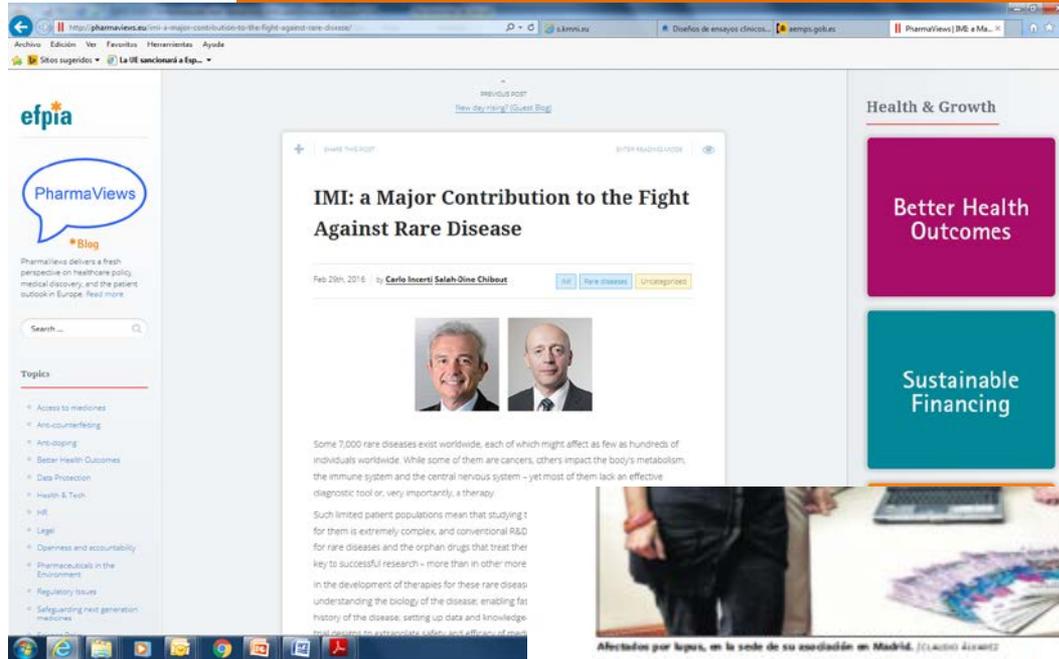
✓ El conocimiento de la Historia Natural de la enfermedad se mejora a través de **registros de pacientes** como **Orphanet**: portal de información pan-europeo de referencia mundial en **EERR y MMHH**. El objetivo es contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras. En España el **Registro Nacional de EERR**



Nuevos retos en I+D en EERR: colaboración

2016

MEDICAMENTOS INNOVADORES
Plataforma Tecnológica Española



Afectados por lupus, en la sede de su asociación en Madrid. (CLAUDIO ALARCÓN)

Curar las enfermedades de 'House'

Investigadores de 12 países se unen para mejorar el diagnóstico de patologías autoinmunes • Detectar la dolencia puede retrasarse hasta ocho años

REVES RINCÓN Sevilla

Nuria Zúñiga considera que tuvo "mucho suerte" porque solo pasaron cuatro años desde que presentó los primeros síntomas de lupus hasta que le diagnosticaron la enfermedad. Con 10 años estuvo un mes en cama por lo que los médicos identificaron como una fiebre reumática. Con 14 le salieron en la piel las llamadas alas de mariposa, una lesión frecuente en enfermedades de lupus, y el segundo médico al que sus padres le llevaron dio

lar a afectados por distintas enfermedades autoinmunes que pueden servir de base para desarrollar nuevos tratamientos. "Las enfermedades autoinmunes se parecen mucho entre sí, tienen características clínicas comunes, lo que puede hacer que se tarde hasta seis u ocho años en tener un diagnóstico", cuenta Alarcón.

Lo que se ha propuesto los investigadores es ignorar las divisiones que habitualmente se hacen entre estas enfermedades y buscar perfiles comunes entre quienes las padecen. Para ello



en bancarrota", dice una científica

Una identificación errónea del lupus puede tener resultados graves

de Bellvitge (Barcelona), el Instituto Karolinska de Suecia y la Universidad de Ginebra; y las empresas Albiia, Bayer, Sanofi y UCB, coordinadora de la vertiente farmacéutica.

El equipo espera que los resultados de su investigación permitan crear una nueva clasificación molecular de las enfermedades autoinmunes, algo que nunca se había intentado antes. Porque uno de los grandes problemas de estas patologías es que, además de parecerse mucho entre sí, rara vez hay dos casos iguales y no son extraños los enfermos que presentan criterios que no han sido diagnosticados de forma definitiva para ninguna de estas dolencias, lo que despierta a los médicos y desespera a los pacientes.

"El principal problema es el tiempo que se pierde", cuenta Nuria Zúñiga, de 34 años y vo-

PRECISESADS, estudian durante 5 años más de 2.000 pacientes con diversas enfermedades: lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolipídico o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Estas enfermedades actualmente se diagnostican en base a criterios clínicos inespecíficos que no permiten en muchas ocasiones un diagnóstico precoz. La detección de nuevos biomarcadores debe facilitar acelerar su diagnóstico y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas

Descubriendo la investigación en las ER – 15 septiembre 2016

✓La **investigación clínica** en las ER ha sido **tradicionalmente baja**. En las ER, existe problema para **determinar la prevalencia** real de la enfermedad ya que en un gran número de casos ésta no se detecta hasta los 2-5 años de vida, en la adolescencia o la adultez incluso. Por lo tanto, se hace necesario hacer seguimientos desde el nacimiento. Todo esto sumado a las muertes prematuras cuya verdadera causa es una ER no diagnosticada, y que por lo tanto no son computadas a efectos de prevalencia.

✓Conocimientos obtenidos sobre las bases moleculares de las EERR, han mejorado la calidad de vida y supervivencia de los afectados. El uso de **biomarcadores** puede ser fundamental para un **buen diagnóstico (temprano)** y para poder participar en EECC. Participar en **un EC** aporta esperanza para el paciente/familias.
Principio de solidaridad

✓**Reclutamiento** (nuevos diseños que minimicen el tamaño de la muestra a reclutar)

✓En los **últimos años** existe **mayor sensibilización**: en las compañías farmacéuticas **acciones concretas a ese tipo de patologías** (nuevos departamentos) y **una mayor concienciación social hacia las EERR** pero nos queda camino por recorrer a todos (AP, los profesionales, la industria, los pacientes)

✓**Movimiento asociativo** ha sido muy importante, visibilidad, prioridad en salud pública en Europa. Una red de pacientes sólida es fundamental y también como canal para dar a conocer los EECC en marcha.

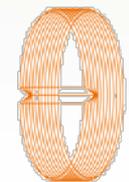
✓**Existencia de Centros de Excelencia**. Investigadores trabajen en red, colaboración (maximizar el número de casos tratados)

✓ Hacia **los registros de pacientes** (orphanet, registro nacional de EERR, REEC. Transparencia)

✓**Investigación en EERR**: Mayor **colaboración entre compañías (IMI)** y **colaboración público-privada**

✓¿Nos podemos plantear un **Fast Track** para la aprobación de MH?

En definitiva hacia una iniciativa en cooperación y global porque son enfermedades globales.



Consejo de Ministros

Referencia

9 de septiembre de 2016

Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

- ACUERDO por el que se aprueba la distribución definitiva del crédito de la aplicación presupuestaria destinada a la financiación de Estrategias frente a Enfermedades Raras y otras estrategias en salud, para el ejercicio de 2016, por importe de 1.000.000 de euros.

Estos fondos se destinarán en este ejercicio a financiar actuaciones dirigidas a mejorar la información sobre enfermedades raras, lo que incluye, tanto la información sobre los recursos disponibles para la atención a las personas con enfermedades raras y sus familias como la información epidemiológica necesaria que permita el desarrollo de políticas sociales, sanitarias y de investigación.

