

RESUMEN DEL ENCUENTRO AEMPS-FEDER

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

Dr. Eduard Goñalons, Madrid Dic 2017

Dan la bienvenida la Directora de la AEMPS y la Presidenta de FEDER, que agrupa 320 asociaciones individuales de enfermedades raras y unos 3 M pacientes.

Nueve ponentes exponen diversos temas relacionados con las enfermedades raras de los que revisamos los puntos clave.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (MH) DESDE ASOCIACIONES DE PACIENTES

En muchas ocasiones, investigadores o clínicos se aproximan a las asociaciones de pacientes buscando apoyo financiero para proyectos con una supuesta aplicación a las enfermedades raras de las que los asociados están afectados.

Ante estas situaciones la AEMPS recomienda cautela. Puesto que cualquier proyecto de investigación puede optar a ayudas públicas como la Plataforma ITEMAS¹ o fuentes privadas como la industria farmacéutica, hay que preguntarse siempre qué les impulsa a recurrir a asociaciones de pacientes que pueden carecer de los necesarios criterios de valoración de dichos proyectos.

Por ello, hay **preguntas básicas que debemos formular ante posibles propuestas de inversión** o colaboración en nuevas terapias por parte de las asociaciones:

1. *¿La idea está avalada por un conocimiento científico fiable?*

El curriculum profesional del proponente debe ser solvente, su trayectoria sólida en el ámbito del trabajo en cuestión y, preferiblemente, debería disponer de publicaciones propias en el campo en el que se propone trabajar.

2. *¿Existe un mínimo plan de desarrollo clínico que incluye la estrategia regulatoria?*

Por muy prometedor que pueda ser el producto o la técnica, será imposible llegar a tenerlo disponible para su uso en pacientes si no cuenta con la debida aprobación por parte de las autoridades sanitarias. Para ello, es necesario definir en qué clase de terapia se situará el producto en cuestión, dado que de esto depende el tipo y la cantidad de ensayos y pruebas necesarios así como los criterios que se utilizaran para autorizarlo y, por ende, los recursos económicos necesarios. Por esta razón, es crucial establecer la categoría a la que pertenece la terapia (suplemento nutricional, producto farmacéutico, terapia avanzada, técnica instrumental, etc.). Muchas veces, en el caso de enfermedades raras, los límites son un tanto difusos. Por un lado, esto dificulta definición de la categoría adecuada pero, por otro, abre diversas opciones de desarrollo que pueden incluso facilitar que la terapia sea autorizada. Al fin y al cabo, el objetivo de una asociación de pacientes es que la terapia esté disponible, de forma independiente del epígrafe bajo el que la clasifiquen las autoridades sanitarias. Por el contrario un socio empresarial no puede obviar la rentabilidad económica de la inversión, la cual puede venir muy condicionada por la categoría bajo la que quede encuadrada, por razones de precio, financiación pública o cuestiones de estrategia comercial.

A efectos de las asociaciones de pacientes, la recomendación de la AEMPS es la de buscar la vía más sencilla, menos costosa y más rápida, con el fin de poner la terapia a disposición de los pacientes lo antes posible y con el mínimo esfuerzo. En relación con este punto, la AEMPS dispone de foros internos para ayudar a la toma de decisiones, dado que son ellos propiamente los que revisaran la información presentada en su momento para solicitar la aprobación de la terapia.

3. *¿Está el producto comercializado? ¿Hay genéricos?*

Este factor determina en primera instancia la disponibilidad efectiva del producto en el mercado, esté aprobado o no su uso para la enfermedad de interés.

Si el producto está comercializado nos encontraríamos ante un caso de lo que se conoce como *reprofiling*, es decir, el desarrollo de un medicamento existente para su uso en una nueva indicación distinta de la que tiene aprobada. La ventaja de esta aproximación es que ya hay mucho trabajo hecho, lo cual simplifica el desarrollo. Dado que el producto se conoce y ya existen datos farmacológicos y toxicológicos de base, “sólo” es necesario completar la parte referente a la eficacia de su uso en la nueva enfermedad en cuestión. Aun así, el proceso no es baladí pero definitivamente más rápido y menos costoso que empezar desde cero.

La consigna en un caso como este, sería hablar con el titular del medicamento, para (i) evitar posibles situaciones legales o de propiedad intelectual si hacemos algo que entra en conflicto con derechos de propiedad intelectual o industrial de terceros; y (ii) abordar la posibilidad de que sea dicha empresa la que tome la iniciativa del desarrollo a partir de los datos que ya posee. No obstante, no podemos olvidar que el propietario del medicamento puede ser reticente a hacer nuevos estudios por el riesgo de que afloren posibles efectos negativos que puedan poner en peligro su negocio actual.

Si ya hay un genérico del medicamento en el mercado, lógicamente, las consideraciones de derechos de propiedad industrial pueden quedar fuera de la ecuación y las opciones de encontrar un socio que desarrolle la terapia pueden ampliarse.

Otra posible situación es que el producto no esté comercializado en España pero sí en otros países. En este caso, el papel de las asociaciones debe orientarse hacia dos vías:

- a) La obtención de un permiso de importación especial del medicamento (se trata de un procedimiento reglado para este tipo de casos); y/o
- b) Trabajar para facilitar la aprobación del medicamento en España. Ello implica contactar con el titular que es quien puede iniciar un procedimiento de registro en España, sea de forma directa o a través de un socio local, por medio de alguna de las distintas modalidades que existen para la aprobación acelerada de medicamentos ya aprobados en otros países de la Unión Europea.

Por último, el producto puede haber estado comercializado en el pasado y retirado del mercado. En tal caso, hay que preguntarse por las razones de la retirada. Puede deberse a una falta de interés comercial por parte del titular, en cuyo caso, se puede rescatar en las condiciones adecuadas. O puede suceder que se retirase por algún problema de seguridad o toxicidad, lo cual debe ser tenido seriamente en cuenta. No obstante, dado que la indicación es otra, cabría reevaluar la relación entre el riesgo que implica la administración del medicamento, dados sus efectos secundarios, y el potencial beneficio que podría aportar a este nuevo grupo de pacientes (por ejemplo, un medicamento para el dolor de cabeza que provoca pérdida de pelo debe ser retirado; pero si el mismo medicamento se descubre que puede curar el cáncer, la pérdida de pelo pierde importancia ante la gravedad de la enfermedad que puede curar).

En cualquier caso, el proceso de desarrollo de un medicamento es largo y costoso, pudiendo llegar a durar hasta 15 ó 20 años. A día de hoy, de todos los proyectos que se inician, sólo el 0.6% alcanza el mercado. Si bien en el caso de ER este proceso se acorta y simplifica sustancialmente, no deja de requerir además de recursos económicos suficientes, personal altamente especializado para llevar a cabo las pruebas médicas pertinentes. Por tanto, una vez hemos evaluado debidamente el proyecto en cuanto a su viabilidad, es requisito indispensable encontrar un socio que aporte los recursos económicos y los conocimientos operativos necesarios para ponerlo en práctica en las condiciones adecuadas (centros certificados, profesionales cualificados, etc.), más que pretender llevarlo a cabo por parte de la asociación de pacientes.

En este aspecto, la AEMPS pone a disposición la **Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos** (ver documento adjunto), que apoya los proyectos de investigación, aportando una visión global del proyecto, apoyo regulatorio, resolución de consultas y dudas y contacto con otras instituciones que puedan colaborar. Este organismo recomienda realizar las consultas lo más temprano posible en el proyecto, con el fin de enfocarlo y definirlo del modo que permita obtener la aprobación por el camino más corto y eficiente posible. Se trata de un servicio gratuito, aunque se exige llegar con un informe de

antecedentes y una propuesta concreta de plan de desarrollo basado en las guías de la AEMPS para el registro de medicamentos que sirva de punto de partida.

¿Hasta dónde puede llegar la participación de los pacientes y las asociaciones en el desarrollo de nuevas terapias?

Aunque todos los actores desearían poder influir más en el proceso de generación de nuevas terapias, es necesario enfocar los esfuerzos en aquellos aspectos en los que las asociaciones de pacientes pueden llegar a influir de forma más efectiva:

1. Establecer relaciones con los profesionales médicos y centros de investigación para influir en decisiones de desarrollo (elección de las iniciativas, creación de propuestas de investigación, etc.)
2. Participar en la financiación de los proyectos (donaciones, iniciativas para recaudar, etc.)
3. Participación en los Comités Éticos de Investigación Clínica para hacer oír en ellos la voz del paciente
4. Contribuir a la realización de ensayos clínicos (fomento de registros, interconectividad de los datos, etc.)

Conclusiones

1. Hay que especializarse en los aspectos en los que podemos realmente influir. No hay que querer hacerlo todo. Para ello están los otros actores (socios empresariales, instituciones gubernamentales, centros de investigación, etc.)
2. Hacer una buena valoración del proyecto antes de empezar. Decidir bien en que invertimos nuestro dinero y tiempo
3. Buscar socios adecuados (financiación público-privada y agencias regulatorias como asesores)
4. Consultar fuentes que pueden ayudar a enfocar los esfuerzos (Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento)

REGISTROS CONSULTABLES y COMPARTICION DE LA INFORMACION

Se presentan los registros de pacientes como una herramienta crucial para dar peso a la reivindicación de las ER como área necesitada de atención por parte de la comunidad investigadora y para aflorar la existencia de la masa de pacientes que padecen ER.

Presentan específicamente:

- 1) Registro de Pacientes de Enfermedades Raras (<https://registoraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>)

Promulgan la colaboración de todos los registros de enfermedades individuales con el Registro de Pacientes de ER para disponer de mayor visibilidad sin perder la individualidad. Plantean un modelo basado únicamente en compartir datos. Ej. Treat NMD Neuromuscular Network hizo uso de la base de datos del RPER para el reclutamiento en un estudio de Duchenne.

- 2) Registro Estatal de Estudios Clínicos

Nos lo presentan y explican la mecánica de su funcionamiento en cuanto a búsquedas. Se trata de una base de datos de estudios clínicos equivalente al clinicaltrials.org estadounidense que tiene alcance internacional. El REEC no incluye los estudios clínicos de fase I (seguridad del medicamento) que no cuentan con población pediátrica pero el resto de estudios que realizan en el estado español se publican en el registro de forma automática por parte del Ministerio de Sanidad.

- 3) Plataforma Red Nacional de Biobancos (<http://www.redbiobancos.es/>)

Se comenta la existencia del Biobanco Nacional de ER (BioNER), socio del consorcio europeo EuroBioBank, como plataforma de transferencia de conocimiento y muestras biológicas en el ámbito de las ER. Se expone el marco legal que cubre el uso y recogida de las muestras

La visión del paciente ante la problemática de la transferencia de información

Julián Isla, fundador de la asociación de pacientes con síndrome de Dravet, y experto en inteligencia artificial, critica la ausencia de estandarización de datos e interconectividad de los sistemas sanitarios, no ya en Europa sino dentro de las propias comunidades autónomas y entre centros sanitarios, tanto por razones técnicas (protocolos de comunicación, conectividad entre redes, etc.) como por razones legales de protección de datos.

Presenta una plataforma de software portable desarrollada por su asociación para recopilar información patológico-terapéutica del paciente de síndrome de Dravet, que podría estar en manos del paciente y actualizarse de forma continuada, pero a la vez ser accesible para los diferentes participantes (paciente, clínico, industria a efectos de estudios clínicos y autoridades sanitarias a efectos regulatorios y epidemiológicos) y con ello contribuir al control y conocimiento de la patología. No obstante, el proyecto ha fracasado por falta de adherencia por parte de los pacientes y sus familias a la hora de introducir datos.

Actualmente, están trabajando con la Foundation Twenty-Nine (pacientes de Duchenne) con quien están desarrollando (i) un modo de fomentar la adherencia (mediante sistemas de interacción amigables entre el paciente y la plataforma que no dificulten o desincentiven la captura de datos); y (ii) facilitar la transformación de los datos crudos disponibles para el paciente (informes clínicos en texto plano) en datos formateados para su inclusión en una base de datos formateada y sistematizada que permita la explotación de los mismos. Este es un proceso que se encuentra en curso gracias a que la tecnología ha evolucionado lo suficiente en los últimos dos años como para proveer soluciones materialmente efectivas en estas dos áreas.

Vale mencionar que en mayo de 2018 entrará en vigor la Ley Europea de Regulación de Datos, que llegará con obligación de transposición directa en España. Ello implica que se podrán solicitar los datos del paciente a la institución clínica y que éstos deban ser entregados de forma estructurada (no en texto plano, lo cual facilita la lectura, compartición e interpretación de los mismos). Esto podría si no solventar, reducir drásticamente las barreras a la transferibilidad de los datos entre redes ya que no haría falta conectarlas puesto que el paciente será el transportador de la información.

ASPECTOS REGULATORIOS DE LAS TERAPIAS GENICAS

Las terapias génicas se consideran como medicamentos, en cuanto que utilizan un ácido nucleico (DNA o RNA), un vector, etc. igual que los medicamentos convencionales. Sólo difieren de estos en el hecho de que su diana es la modulación de la expresión de genes. Por ello están sujetos a los mismos criterios esenciales a la hora de autorizar las terapias que los principios activos de síntesis.

En cuanto a las necesidades de desarrollo, sin que haya actualmente criterios claros y compartidos a nivel Europeo, nos dan una serie de líneas básicas que nos ayudan a entender lo que un organismo evaluador (sea la AEMPS o la EMA) esperaría de una solicitud de aprobación de este tipo de terapias.

En general, como primer paso, nos remiten a las guías de la AEMPS para la presentación a registro de nuevos medicamentos y terapias. Dicho esto, nos mencionan que en los casos de ER los criterios se relajan para ajustarse a la realidad en cuanto al número de pacientes de los ensayos clínicos y las exigencias en cuanto a volumen de datos. En este sentido, en particular, el mínimo de pacientes en un EC dependerá del número de pacientes que efectivamente se pueda reclutar (en función de la incidencia de la enfermedad) y de la estimación que se haga de la relación beneficio/riesgo para los pacientes. Se han dado casos en los que un EC con 5 pacientes ha sido aceptado como estudio pivotal de un registro sanitario.

En un caso de aproximaciones como CRISPR, gene-editing o gene silencing, se plantea que una estrategia potencialmente viable sería la de enfocarlo a la aprobación de la plataforma, es decir, de la técnica en sí, más que del producto, ya que éste es diferente y específico de cada mutación y, por ende, casi de cada paciente.

Para ello, se debería demostrar mediante datos, entre otros, que la técnica utilizada:

- No es tóxica (no produce efectos indeseados en el paciente) ni la terapia en si ni el vector que se utiliza
- Es efectiva en un modelo animal
- En varias mutaciones consigue revertir o atenuar el efecto clínico de la misma (aun cuando a nivel genético no produzca una reversión del 100% ya que se ha visto en ocasiones que una reversión del 5% es suficiente para atenuar casi completamente el efecto clínico). Es necesario hacerlo en varias mutaciones para poder ser considerado como una plataforma tecnológica (que se puede utilizar con diversidad de mutaciones y no con una sola)
- Qué duración tiene el efecto (hay que tener en cuenta que existen dudas de la efectividad de administraciones subsiguientes a causa de la reacción inmunológica natura del organismo contra el vector; aunque sí sería técnicamente posible utilizar un vector distinto pero que debería ser probado previamente)

En cualquier caso, desde la AEMPS resaltan la disponibilidad de la Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos para ayudar a diseñar y enfocar adecuadamente, desde la vertiente regulatoria, el desarrollo de este tipo de terapias de manera que ni se malgasten esfuerzos y se lleven a cabo las pruebas adecuadas para responder a las inquietudes de los reguladores.

Hay que tener en cuenta de cara a la decisión de incluir pacientes en un determinado estudio clínico que su participación puede vetarlos para su reclutamiento en estudios posteriores ya que la participación previa en un estudio en el que se ha utilizado una terapia génica, los descarta como candidatos porque podría distorsionar los resultados (no se sabría si el efecto es debido al nuevo estudio o a los efectos del primero). Esto podría hacer perder al paciente la oportunidad de participar en un estudio mejor y con más probabilidades de éxito. Hay que valorar en cada caso las opciones reales que el estudio tiene de alcanzar el éxito terapéutico porque nos la jugamos a una sola carta (al menos hasta que las terapias sean aprobadas y estén disponibles comercialmente)

FUENTES DE INFORMACION EN RELACION CON ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUERFANOS

1. MAPER - Mapa De Proyectos En Enfermedades Raras Investigadas En España

<http://www.ciberer-maper.es>

MAPER es un mapa interactivo desarrollado por el CIBERER con información de los proyectos de investigación biomédica que hay en marcha en España sobre enfermedades raras. Busca disponer de una base de datos actualizada y fiable de las enfermedades raras que se están investigando actualmente en España. Pretende favorecer la visibilidad del trabajo de investigación que se está realizando a nivel nacional respecto a las EERR a través de un mapa interactivo, así como difundir la información a nivel global mediante el portal ORPHANET. Por último, tiene por objetivo mostrar las redes de colaboración existentes entre los distintos grupos de investigadores de enfermedades raras y favorecer futuras líneas de investigación conjuntas entre los distintos científicos que trabajan sobre una misma enfermedad rara.

2. ORPHANET

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Base de datos publica online que incluye:

- Inventario, clasificación y enciclopedia de enfermedades raras, con los genes implicados
- Inventario de medicamentos huérfanos
- Directorio de asociaciones de pacientes
- Directorio de profesionales e instituciones
- Directorio de centros/consultas expertos

- Directorio de laboratorios clínicos que ofrecen pruebas diagnósticas para enfermedades raras
- Directorio de proyectos, ensayos clínicos, registros y biobancos activos
- Colección de informes temáticos, los Informes de Orphanet

3. CIMA – Centro de Información Online de Medicamentos

<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

CIMA es una aplicación para realizar consultas sobre medicamentos: disponibilidad del medicamento en farmacias, situaciones de autorización y comercialización y problemas de suministro, características de interés de un medicamento, prospecto y ficha técnica.

4. CIBERER

Area temática de Enfermedades Raras es una estructura en red formada por 62 grupos de investigación ligados a 29 instituciones. Busca servir de referencia, coordinar y potenciar la investigación sobre las enfermedades raras en España y facilitar sinergias entre sus miembros. Dispone de siete Programas de Investigación: Medicina Genética, Medicina Metabólica Hereditaria, Medicina Mitocondrial, Medicina pediátrica y del desarrollo, Patología Neurosensorial, Medicina Endocrina y Cáncer Hereditario y Síndromes relacionados.

ⁱ (*) La **Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias (ITEMAS)** es una estructura de apoyo a la innovación sanitaria promovida por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Su objetivo es facilitar que las ideas innovadoras de los profesionales sanitarios lleguen a generar valor para el sistema, a través de favorecer la transferencia de tecnología, la cultura de la innovación y la comunicación con el resto de la sociedad.