



STAMP: Pisando fuerte en acceso e innovación

CARLOS B. RODRÍGUEZ

Redactor Jefe de El Global

Numerosos foros están debatiendo los aspectos más sensibles de la política farmacéutica en sus vertientes de precios, financiación y acceso. Uno de ellos es la Comisión de Expertos para el Acceso Temprano y Seguro de los Medicamentos (STAMP, por sus siglas en inglés), establecida en el seno de la Comisión Europea en enero de 2015. Se ha reunido hasta la fecha en cuatro ocasiones que han servido para dejar claras dos cosas: la necesidad de impulsar el acceso a la innovación de manera conjunta y lo lejos que aún se está del objetivo.

KEY WORDS: acceso, innovación, Unión Europea, autorización condicional, uso compasivo, licencias adaptables, evaluación acelerada, PRIME.

Durante su 729 encuentro, el Comité Farmacéutico de la Comisión Europea reconoció la necesidad de explorar el vínculo existente entre el marco regulatorio farmacéutico actual y el acceso temprano a los medicamentos para los pacientes. Éste fue el germen de STAMP, un grupo encargado de generar asesoramiento y destreza en los servicios de la Comisión puedan utilizar en la implementación de la legislación comunitaria y de recomendar programas y políticas en este campo.

STAMP nació con el objetivo de someter a debate la experiencia adquirida hasta la fecha y conocer en profundidad, y desde un enfoque holístico, las iniciativas nacionales y el trabajo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como paso previo para identificar posibles fórmulas que optimicen el uso de las herramientas regulatorias existentes y, en última instancia, mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos.

Esta definición venía acompañada de ciertos límites. STAMP no emitirá recomendaciones sobre la revisión de la Directiva de Medicamentos de Uso Humano o sobre el reglamento de la EMA. Tampoco sobre la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias, los precios y la financiación. Pero, si lo que se pretende es alcanzar un enfoque holístico, entonces el acceso a los medicamentos no puede separarse de estas asignaturas. Este vínculo es importante, tanto para los estados como para la Comisión. Por ello se han establecido sinergias con, entre otros grupos, las redes de trabajo establecidas en el campo de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias o la Red de Autoridades Competentes en Precios y Financiación.

Hasta la fecha, los expertos se han reunido en tres ocasiones en 2015 (27 de enero, 6 de

mayo y 20 de octubre) y una en 2016 (10 de marzo)... Cuatro citas que no sólo han servido para poner en común las bases de un nuevo enfoque regulatorio que impulse de manera conjunta el acceso a la innovación en la Unión Europea, sino también para poner de relieve lo lejos que aún se está del objetivo en algunas áreas.

Una de las principales dificultades y limitaciones que rodean a las nuevas vías de acceso a la innovación es su 'mala prensa', especialmente entre las asociaciones en defensa de la Salud Pública, que ven en estas herramientas un peligro potencial en términos de seguridad





de los medicamentos. Buen ejemplo de ello son las autorizaciones condicionales de comercialización. Su uso, según confirmó STAMP, podría optimizarse clarificando aún más los requisitos legales y sus aspectos de procedimiento, así como mejorando la confianza y la percepción que a fecha de hoy existe por parte de todos los interesados.

Entre las principales conclusiones a las que ha llegado el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA en torno a las autorizaciones condicionales se contempla, por ejemplo, la posibilidad de remitir a las compañías información basada en la experiencia acumulada hasta la fecha y la posibilidad de involucrar a todos los agentes —especialmente a la industria, ya que en primera instancia es la más escéptica— al diálogo temprano. En cambio, las licencias adaptables tienen más difícil convencer a los estados.

LAS LICENCIAS ADAPTABLES

Desde que en marzo de 2014 la EMA anunciara el lanzamiento de un proyecto piloto, las licencias adaptables se han convertido en una de las vías más prometedoras para impulsar el acceso temprano a los medicamentos innovadores en Europa. Sin embargo, no terminan de convencer a determinados países, que no ven demasiadas ventajas y sí dificultades en relación al modelo actual basado en ensayos clínicos.

Es el caso de España, tal y como reconoció Mercedes Martínez, consejera técnica de la dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, y representante española en la reunión de las Autoridades Competentes en materia de Precios y Financiación que tuvo lugar en Letonia entre el 15 y el 17 de abril de 2015.

“Por el momento existe una gran complejidad como para que los sistemas puedan asumirlo sin pensar que pueden existir más incertidumbres y más limitaciones que con el modelo actual, basado en ensayos clínicos”, aseguró Martínez. En esta postura España no está sola. Coinciden con ella especialmente

Francia e Italia, aunque las dudas sobrevuelan en muchos de los países. “No lo vemos muy claro: sí para complementar y generar hipótesis, pero no como un sustituto formal de los ensayos clínicos. Es un tema que merece más reflexión y más trabajo”, resumió.

El proyecto que actualmente se pilota sobre once medicamentos (elegidos entre 39 candidatos) no supone un gran cambio desde un punto de vista teórico, pero sí desde un punto de vista práctico. Consiste en una aproximación progresiva, comenzando por una indicación minoritaria en un número limitado de pacientes, que posteriormente se extenderá a indicaciones sucesivas hasta llegar a una indicación final que englobaría todas las anteriores. El ‘problema’ es que dichas autorizaciones se conseguirían, no a través de ensayos clínicos, sino a través de los datos de efectividad y seguridad en la práctica clínica real. (Ver Tabla 1)

TABLA 1

LAS LICENCIAS ADAPTABLES

El camino hasta ahora...

58 productos fueron remitidos como candidatos

- 17 fueron seleccionados para discusión en profundidad con las compañías (Fase 1 del piloto). De esos 17:

- 3 fueron desarrollados por Pymes
- 5 medicamentos huérfanos
- 3 productos medicinales de terapia avanzada
- 5 anticancerígenos

- 9 propuestas han sido seleccionadas para la Fase 2

- 1 producto medicinal de terapia avanzada
- 4 medicamentos huérfanos
- 3 desarrollados por pymes
- 1 anticancerígeno

Próximos pasos

Evaluaciones de impacto y de necesidad

- Sinergias con otras iniciativas en curso
- Aumentar los esfuerzos para mejorar la comunicación
- Enfoques inusuales de reembolso (pago por rendimiento). Involucrar a las partes apropiadas
- ¿Pueden las nuevas flexibilidades encontrar hueco en los marcos regulatorios y de Evaluación de Tecnologías Sanitarias?

Fuente: Comisión Europea.

Dicho mecanismo permite entender porqué los pagadores, así como los pacientes, consumidores y defensores de la Salud Pública ven en esta nueva aproximación unas barreras que no existen para la industria farmacéutica. Aunque el objetivo principal de este proyecto de concesión de licencias es impulsar el acceso temprano, también reduciría los costes de I+D asociados a los ensayos.

Las administraciones y los pacientes reconocen este punto, pero contraponen otros argumentos. En primer lugar, la incertidumbre que existirá con los datos utilizados será muy alta, tanto en eficacia como en seguridad. En segundo lugar se sitúa el propio coste de esta aproximación, es decir, el coste de la valoración y de la generación de la evidencia. También será elevado, e igual de incierto. Y por último existen limitaciones a su aplicación en su actualidad: implicaría reordenar todos los sistemas de registro real o de historia clínica electrónica.

El proyecto podría contar con más apoyos entre los reguladores si muchos de ellos no contarán ya con otras alternativas de acceso temprano. Pero éstas existen desde hace años. Francia, por ejemplo, emplea la denominada 'autorización temporal de utilización', similar al uso en situaciones especiales que existe en España cuando así lo deciden la AEMPS o las comunidades autónomas.

Las licencias adaptables han sido, hasta ahora, uno de los temas más debatidos en STAMP. Iniciaron la segunda fase de su pilotaje a principios de 2015 y dieron un paso más el 15 de septiembre, con el lanzamiento de ADAPT SMART, un consorcio público-privado lanzado por la segunda Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) y que congrega en una misma plataforma de diálogo a 32 participantes internacionales: reguladores, pagadores, organismos responsables de la evaluación económica, pacientes, sector académico e industria farmacéutica.





ADAPT SMART se presentó ante STAMP como una experiencia sin precedentes en Europa y como un cambio de paradigma en la forma de trabajar, al pasar a un modelo en el que todos los agentes están integrados, compartiendo información y necesidades desde el comienzo. Sus resultados serán de utilidad, también, para identificar nuevos temas en IMI2.

Su premisa es simple: afrontar en el plazo de 30 meses los retos que presenta implementar las licencias adaptables y hacer realidad así el acceso gradual de las innovaciones a grupos cada vez mayores de pacientes en función de la evidencia recabada sobre la práctica real. Entre otros objetivos, esta plataforma deberá por tanto explorar nuevos conceptos para alinear los diversos intereses de los agentes del sector farmacéutico y crear un consenso en torno a cuestiones como qué evidencia será requerida, de qué manera se puede optimizar la información disponible desde varias fuentes o qué necesidades científicas hay que abordar.

LAS AUTORIZACIONES CONDICIONALES

Aunque STAMP está formado por expertos nacionales de las administraciones sanitarias y de la EMA, puede invitar a los agentes del sector para que den su visión sobre algunos de los temas incluidos en su agenda. Es lo que ocurrió con las autorizaciones condicionales de comercialización (CMA, por sus siglas en inglés), objeto del tercer encuentro STAMP. Tanto las pautas que guían los procesos de autorización condicional como los de evaluación acelerada están siendo sometidos a revisión, y se invitó a la patronal de la industria farmacéutica innovadora, EFPIA, a opinar sobre ellas.

Entre 2006 y 2014, la EMA ha concedido un total de 24 autorizaciones condicionales de comercialización, una cifra “relativamente baja” en opinión de la EFPIA y que refleja la necesidad de llevar a cabo una revisión “más amplia de las guías para incrementar su aplicabilidad en todas las áreas, y en particular en el campo oncológico.

El sector innovador sólo coincide con el borrador de la Comisión en algunos puntos. Aprueba, por ejemplo, la importancia que se otorga al diálogo temprano entre los agentes y el giro dado a las autorizaciones condicionales en relación a las nuevas indicaciones. La nueva redacción implica, para la industria, que en el futuro las CMA podrán aplicarse a nuevas indicaciones y extensiones de línea. Entre los cambios que se quedan cortos, a juicio de la patronal, se encuentran los requerimientos exigidos para una revisión anual. EFPIA pide aplicarla sólo cuando ocurran cambios que hagan necesario asegurar que el comercializador está cumpliendo sus compromisos.

Otro de los aspectos pendientes en relación a esta fórmula de acceso son sus vínculos con los procesos de evaluación acelerada. Según EFPIA, un producto que ha demostrado hacer frente a necesidades médicas no cubiertas, cumpliendo así los criterios para entrar en el proceso de autorización condicional, debería entrar “automáticamente” dentro de los criterios de “salud pública e innovación terapéutica” necesarios para acceder al proceso de evaluación acelerada.

FÁRMACOS APROBADOS DESDE 2006 CON LAS NUEVAS HERRAMIENTAS DE ACCESO

28

Opiniones para autorizaciones condicionales de comercialización

22

Medicamentos sometidos a evaluación acelerada

En cuanto a las guías relativas a este último proceso, la industria cree que no deberían referirse solo a aspectos clínicos. La patronal alerta de los riesgos que puede entrañar el interpretar de manera restrictiva el requisito de “necesidad médica no cubierta”. En su opinión, un fármaco puede no cubrir dicha necesidad y aún así ser objeto de gran interés desde el punto de vista de la salud pública, por ejemplo si genera ahorros a los sistemas de salud. Asimismo, cree necesario clarificar más las guías de manera que contemplen que un medicamento huérfano también puede ser candidato a una evaluación acelerada.

USO COMPASIVO

Al igual que las autorizaciones condicionales de comercialización, los datos presentados en STAMP sobre el uso compasivo de medicamentos también hablan de una herramienta infrautilizada, o al menos utilizada muy por debajo de sus posibilidades. Las diferencias que se han generado entre los estados de la Unión Europea indican que la estrategia lanzada por la Comisión Europea para coordinar un enfoque común ha fracasado.

El uso compasivo permite el tratamiento con un medicamento no autorizado en pacientes que no pueden entrar en un ensayo clínico o que sufren una patología para la que no existe una terapia satisfactoria autorizada. Su base legal se la marcó la directiva de 2001. Tres años después, un reglamento reconoció la necesidad de un enfoque común en Europa. Su artículo 83 establece la obligatoriedad de los estados miembro de elevar una notificación a la EMA cada vez que hicieran uso de esta herramienta. El mismo precepto regula también la posibilidad de que, al tiempo que presentan esta notificación, los estados puedan solicitar al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia su opinión sobre la población diana del fármaco y sus condiciones de utilización y distribución en uso compasivo, con vistas a que dicha opinión pudiera ser de aplicación en el resto de estados miembro.



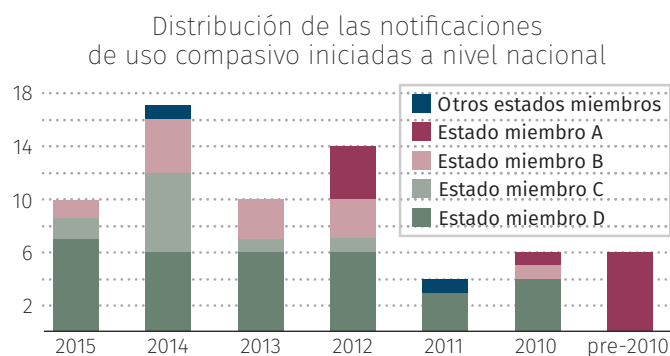
Para facilitar la implementación del artículo 83, la EMA desarrolló unas guías sobre uso compasivo de los medicamentos. La experiencia acumulada, presentada en el último foro STAMP, deja mucho que desear. Según el análisis llevado a cabo por la EMA, desde que las guías se pusieron a disposición de los estados, muy pocos de ellos han notificado su intención de llevar a cabo programas de uso compasivo para grupos de pacientes. Además, de los pocos que han sido notifica-

dos, sólo se ha requerido la opinión del CHMP en cinco ocasiones (tres por parte de Suecia, una por parte de Irlanda y otra por parte de Finlandia) y para dos patologías (influenza y hepatitis C). (Ver Figura 2)

También la industria farmacéutica innovadora confirmó el fracaso del enfoque conjunto en uso compasivo y su impacto a varios niveles. Los diferentes enfoques que los estados miembro han ido adoptando en los últimos años han

FIGURA 2

FRACASA EL ENFOQUE CONJUNTO EN USO COMPASIVO



Opiniones del CHMP (EMA) en uso compasivo hasta la fecha

Producto	País	Año
Ledipasvir, sofosbuvir	Irlanda	2014
Daclatasvir	Suecia	2013
Sofosbuvir	Suecia	2013
Zanamivir	Suecia	2010
Oseltamivir fosfato	Finlandia	2010

Notificaciones recibidas por la EMA para productos en investigación por parte de más de un estado miembro

Producto	Patología / Indicación
Regorafenib	Tumor del estroma gastrointestinal
Enlazitamide	Cáncer de próstata resistente a la castración
Bedaquilina	Infección pulmonar (mycobacterium tuberculosis)
Teriflunomida	Esclerosis múltiple
Dolutegravir	VIH-1
Zanamivir	Infección por influenza aguda
Acetato de abiraterona	Cáncer de próstata resistente a la castración
Ibrutinib	Linfoma de células del manto recurrente o refractario y leucemia linfocítica crónica
Daclatasvir	Hepatitis C
Ramucirumab	Cáncer gástrico
Ceritinib	Cáncer de pulmón no microcítico metastásico positivo
Alectinib	Cáncer de pulmón no microcítico metastásico
Cobimetinib	Melanoma metastásico en estadios IIIC o IV localmente avanzado

Fuente: STAMP.

aumentado la brecha en el acceso a los medicamentos innovadores y elevado la carga administrativa sobre los agentes. Invitada de nuevo a STAMP, EFPIA presentó su visión sobre el uso compasivo en Europa y las lecciones extraídas, en concreto, con el caso de daclatasvir, tratamiento para la hepatitis C y uno de los cinco productos sobre el que el CHMP emitió una opinión.

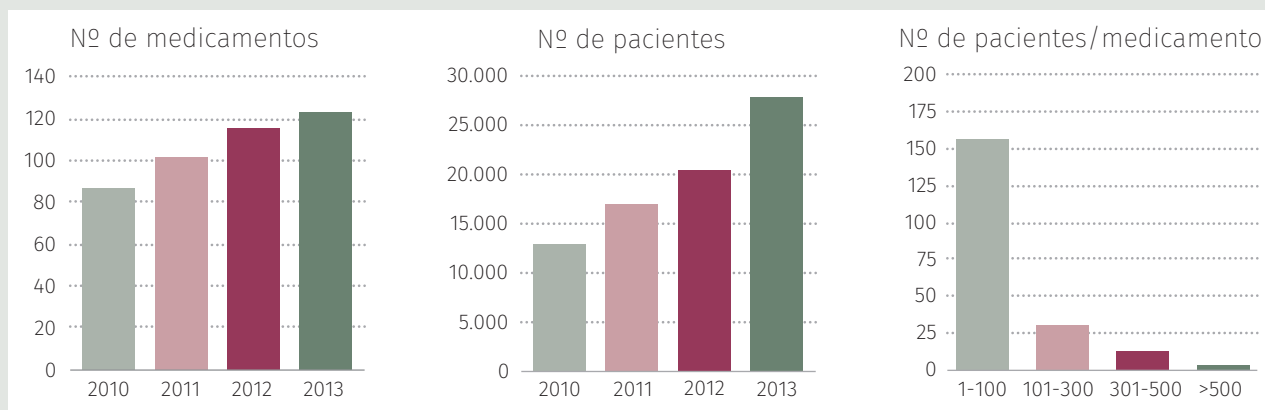
El informe presentado por BMS, la compañía que comercializa el fármaco, alude a una “implementación a medida” en los estados, con una población base de tratamiento establecida solo en siete de ellos. Asimismo, aunque la opinión y recomendación del CHMP fue seguida a nivel nacional, no se hizo por igual, registrándose diferencias tanto por encima como por debajo de las recomendaciones de la EMA.

Por último, el hecho de que los estados apenas hayan hecho uso de las provisiones incluidas en el artículo 83 del reglamento europeo ha generado una falta de experiencia y una divergencia de criterios que hay que solventar. Los

requerimientos planteados por las autoridades sanitarias varían, como también lo hacen los protocolos de tratamiento, las guías o los tiempos de aprobación. La conclusión, para la EMA, es clara: “el enfoque común para los programas de uso compasivo no se ha conseguido”.

Sobre la mesa de STAMP se presentaron algunas propuestas para reconducir la situación. En primer lugar, la elaboración de un estudio sobre los programas de uso compasivo en curso en los estados miembro y sobre el funcionamiento de los mecanismos de contacto con la EMA. La industria, en concreto, exige conocer la causa principal de porqué los estados no están notificando a la agencia la implementación de los programas, como obliga el reglamento. También se propuso alinear a nivel nacional los principios de implementación de los programas (incluyendo la recogida de datos de eficacia y seguridad) y permitir que pacientes e industria puedan proponer nuevos programas, siempre con la mediación de los estados.

LA EXPERIENCIA DE ESPAÑA EN USO COMPASIVO



Fuente: STAMP.

El hecho de que el enfoque común no haya cuajado no significa que el uso compasivo no funcione en los estados de la UE. España tuvo la oportunidad de ofrecer su experiencia en el primer STAMP. Sus datos indican que el número de pacientes y de medicamentos en condiciones de uso compasivo se duplicaron entre 2010 y 2013. También se pusieron sobre la mesa algunos de los riesgos y limitaciones detectadas, siempre, con cuestiones de acceso a los medicamentos.



PRIME

Todas las fórmulas de acceso que se estudian en STAMP han terminado por confluír en otras siglas: las que hacen referencia a la iniciativa de Medicamentos Prioritarios, o PRIME. Este esquema, lanzado en la primavera de 2016, tiene su origen en diciembre de 2014, cuando miembros del CHMP y otros representantes de la EMA se reunieron para explorar vías con las que apoyar el desarrollo de nuevos medicamentos.

PRIME no busca partir de cero. Más bien pretende optimizar los procesos a partir de las herramientas regulatorias existentes, y de las que están siendo objeto de estudio en STAMP. Fue oficialmente anunciado durante el segundo encuentro de este foro y sometido a consulta durante el tercero. El nuevo esquema persigue reforzar el diálogo temprano, particularmente en materia de asesoramiento científico y a la hora de garantizar una evaluación acelerada para aquellos fármacos que sean considerados de máximo interés, tanto desde el punto de vista de la salud pública como de la innovación terapéutica.

Ahí radica la gran aportación diferencial con respecto a las otras fórmulas (evaluación acelerada, licencias adaptables, autorización condicional de comercialización) analizadas en STAMP. El nuevo marco introduce la posibilidad no sólo de identificar qué productos innovadores cumplen los requisitos para lograr una evaluación acelerada, sino que añade la posibilidad de mejorar el apoyo regulatorio y científico a estos fármacos a través del asesoramiento de la EMA en fases clave de su desarrollo. Esta ayuda puede ser clave para reforzar, por ejemplo, el diseño de los ensayos clínicos, de manera que los participantes sean los más adecuados de cara a la autorización de comercialización.

Al facilitar este apoyo a productos destinados a satisfacer necesidades médicas no cubiertas, la EMA cree estar animando a la industria innovadora a centrar sus recursos en los productos candidatos llamados a marcar

Todas las fórmulas de acceso que se estudian en STAMP han confluído en otras siglas: PRIME, la iniciativa de Medicamentos Prioritarios de la EMA

una diferencia real en la vida de los pacientes. Pero no es este el único aliciente para las compañías, ya que los 'productos PRIME' podrían llegar a disfrutar de adelantos de inversiones de capital y de una potencial visibilidad o reconocimiento que, a su vez, podría afectar a posteriores decisiones en ámbitos como la evaluación de tecnologías sanitarias, el precio y la financiación.

CANDIDATOS

Los candidatos a ser ‘productos PRIME’ deben satisfacer necesidades médicas no cubiertas y disponer de datos preliminares que pongan de manifiesto esa necesidad y un gran avance terapéutico al respecto. A ellos se les concederá apoyo temprano para optimizar su desarrollo, acelerar su evaluación y contribuir a un pronto acceso para los pacientes. El reloj ya se ha puesto en marcha

y la EMA estima que recibirá unas 100 solicitudes anuales.

El 6 de abril finalizó el plazo para remitir las primeras solicitudes. Su proceso de selección comenzó entre el 11 y el 14 de ese mismo mes, con vistas a recibir dictamen, positivo o negativo, el 26 de mayo. Para entonces ya estaría en marcha el segundo plazo para la presentación de nuevos postulantes. Y así hasta ocho veces hasta el 23 de noviembre... (Ver Figura 4)

FIGURA 4

convocatoria	Plazos de entrega	Comienzo del procedimiento encuentro del SAWP*	Recomendación del SAWP	Recomendación del CAT** de la EMA***	Adopción por parte del CHMP****
1a	abril 2016 6	abril 2016 11-14	mayo 2016 13	mayo 2016 20	mayo 2016 26
2a	mayo 2016 3	mayo 2016 10-13	junio 2016 9	junio 2016 17	junio 2016 23
3a	junio 2016 1	junio 2016 6-9	julio 2016 7	julio 2016 15	julio 2016 21
4a	junio 2016 29	julio 2016 4-7	septiembre 2016 2	septiembre 2016 9	septiembre 2016 15
5a	agosto 2016 24	ago-sept 2016 30-2	septiembre 2016 29	octubre 2016 7	octubre 2016 13
6a	septiembre 2016 21	septiembre 2016 26-29	octubre 2016 27	noviembre 2016 4	noviembre 2016 10
7a	octubre 2016 19	octubre 2016 24-27	diciembre 2016 1	diciembre 2016 9	diciembre 2016 15
8a	noviembre 2016 23	nov-dic 2016 28-1	enero 2017 12	enero 2017 20	enero 2017 26

*Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico de la EMA. **Comité de Terapias Avanzadas. ***Sólo en caso de medicamentos de terapia avanzada. ****Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA.

Fuente: EMA.



Para acordar los términos de PRIME se puso en marcha una consulta pública cuyos resultados demuestran, según la EMA, lo bien recibido que ha sido este instrumento. Se recibieron 36 contribuciones de 42 agentes, que incluían 303 comentarios: 97 generales y 206 específicos. La mayor parte de las contribuciones, 16, vinieron de la industria farmacéutica; las 20 restantes se repartieron entre otros *stakeholders* del sector.

En el camino se han quedado, no obstante, varias de las mejoras que la industria farmacéutica innovadora había propuesto. La confirmación de qué productos podrán optar a este marco alude a una de ellas. Así, no habrá hueco en el esquema para las nuevas indicaciones. EMA expone así sus razones: PRIME centra su diana en productos potencialmente candidatos a recibir una evaluación acelerada, y ésta es una vía regulatoria que sólo puede aplicarse antes de la solicitud inicial de comercialización. Un producto ya autorizado que presente datos prometedores para una nueva indicación no se quedará sin apoyo, aunque tendrá que buscarlo fuera de PRIME, en las herramientas ya existentes, como son los procedimientos de asesoramiento científico u otros foros establecidos con la EMA.

Asimismo, PRIME no podrá ser el nicho de encuentro de todos los agentes de la cadena, tal y como habían solicitado desde la industria farmacéutica hasta los pacientes. A la primera, la EMA le señala la imposibilidad de involucrar a las autoridades competentes en materia de precios y financiación de los estados miembro, aunque le anima a llevar a cabo un trabajo paralelo, utilizando las herramientas de diálogo temprano existentes en Europa.

Tampoco los pacientes han conseguido estar representados en los procesos de selección de los medicamentos candidatos. Sin embargo, la EMA sí ha abierto la puerta a su participación cuando, tras los análisis caso a caso que se lleven a cabo, se considere oportuno recabar información y experiencia adicional. Ello no ocurrirá, en todo caso, hasta que PRIME haya ganado experiencia. Frente a los pacientes, sí que tendrán un papel preponderante las ofici-



nas de innovación de los estados miembro. EMA dibuja para estos actores un doble objetivo, como generadores de conocimiento sobre el esquema y sugiriendo productos candidatos para entrar en el mismo.

ASÍ FUNCIONARÁ PRIME

No todas las moléculas candidatas a entrar en los mercados podrán optar a ser 'productos PRIME'. La selección se realizará sobre los mismos criterios previstos para los procedimientos de evaluación acelerada. Esto significa que, para ser candidato a entrar en el nuevo esquema, un medicamento tendrá que demostrar evidencia clínica preliminar que indique que tiene potencial para traer beneficios significativos a los pacientes con necesidades médicas no cubiertas y de ahí ofrecer un gran interés desde el punto de vista de la salud pública y desde una perspectiva innovadora.

Una vez recibida una solicitud, la EMA confirmará si el candidato entra o no dentro del ámbito de acción de PRIME. Si lo considera aceptable,



Un producto puede salir de PRIME si deja de cumplir los criterios por los que fue seleccionado inicialmente

tanto el Grupo de Trabajo en Asesoramiento Científico (*Scientific Advice Working Party-SAWP*) como el CHMP o en su caso el de Terapias Avanzadas (CAT) lo confirmarán antes de la adopción final, que siempre se producirá 40 días después del inicio del procedimiento.

Los resultados adoptados serán hechos públicos periódicamente en un informe que incluirá los tipos de productos (químicos, biológicos o de terapia avanzada), sus indicaciones, los datos que apoyaron sus solicitudes y el tipo de solicitante. En este punto, la EMA ha mostrado gran interés en apoyar a las pequeñas y medianas empresas, así como al sector académico, actores más pequeños y con una experiencia más limitada en aspectos regulatorios y desarrollo de productos. Ellos podrán optar a PRIME en condiciones más relajadas que el resto. No tendrán que presentar, como las demás compañías, evidencia clínica preliminar; bastará con datos no clínicos y de tolerabilidad en ensayos iniciales.

Cada producto PRIME tendrá asignado un portavoz, proveniente del CHMP o del CAT, que será el encargado de dar apoyo continuo y ayudar a construir el conocimiento sobre el producto de cara a la solicitud de autorización de comercialización. Asimismo, tras un encuentro inicial con un grupo multidisciplinar de expertos de la EMA que planteará la guía y estrategia regulatoria para el producto, se les asignará un punto de contacto permanente dentro de la EMA.

El asesoramiento científico que recibirán los productos PRIME involucrará a otros agentes, como los grupos de evaluación de las tecnologías sanitarias de cara a facilitar un acceso más rápido de los pacientes. Por último, se confirmará el potencial del medicamento para una evaluación acelerada en el momento de la solicitud de comercialización.

Un producto puede entrar en PRIME, pero también puede salir si los datos que se van generando durante el proceso hacen que dejen de cumplirse los criterios por los que fue seleccionado inicialmente. La EMA asegura que esta posibilidad “no debe ser vista como una



percepción negativa por parte de los reguladores en relación al mérito del producto o a los planes de desarrollo llevados a cabo hasta ese momento". Aunque tengan que salir del esquema, los solicitantes aún podrán pedir la evaluación acelerada del producto.

Esta es otra de las características de un esquema cuya idea básica es sumar; nunca restar. De ahí que permita múltiples combinaciones con las autorizaciones de comercialización condicional, el uso compasivo o las evaluaciones aceleradas. Las herramientas de acceso temprano no son mutuamente excluyentes. (Ver Figura 5)

Esto significa que un producto que se está beneficiando de apoyo bajo el marco PRIME podría también solicitar entrar en el proceso de evaluación acelerada en el momento de la autorización de comercialización; o recibir una opinión del CHMP para uso compasivo mientras se realizan los ensayos clínicos; o ser premiado con una autorización condicional de comercialización antes de que se dispongan de datos exhaustivos.

De todos los elementos sometidos a estudio en STAMP, las licencias adaptables se presentan como el componente más alejado de PRIME. Mientras que el nuevo marco genera apoyo científico y regulatorio a innovaciones prometedoras que cumplen los criterios de una evaluación acelerada, las licencias adaptables se centran en áreas médicas en las que la recogida de datos por la vía tradicional es complicada, y en las que llevar a cabo grandes ensayos clínicos, como los tradicionales, supondría exponer al fármaco a pacientes que seguramente no van a beneficiarse del mismo. Por ello, el enfoque de las licencias adaptables puede no ser apto para todos los medicamentos susceptibles de entrar en PRIME, y viceversa.

En todo caso, y ante las dudas planteadas por asociaciones en defensa de la salud pública, la EMA ha querido defender que la seguridad de los pacientes será una prioridad absoluta. "PRIME no reducirá los requerimientos de autorización de comercialización", indicó en su respuesta a las alegaciones recibidas.

EL REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

El reposicionamiento de medicamentos antiguos puede ser una fuente de productos innovadores que cubran necesidades médicas no cubiertas. En su cuarta reunión, los expertos de STAMP animaron a ahondar en un camino que hoy no cuenta con los recursos suficientes ni con un apoyo claro por parte de la industria farmacéutica.

El reposicionamiento de fármacos antiguos podría acelerar los tiempos de desarrollo y reducir los costes y el riesgo para la industria, dado que comienza con compuestos que ya han sido ensayados en humanos y han demostrado un aceptable nivel de seguridad y tolerabilidad. Pero los retos a los que se enfrenta tienen mucho que ver con un cambio de mentalidad.

Las labores de reposicionamiento son lentas y se encuentran infrafinanciadas en comparación con la investigación 'comercial'. Los expertos temen que exista una percepción negativa por parte de la industria, que lleve a pensar que no existen incentivos financieros suficientes o que el fármaco ofrece poco valor comercial una vez que ha perdido los derechos de patente.

Según los expertos, los incentivos regulatorios que se ofrecen se encuentran "infrautilizados". Es así, al menos, en el caso de las autorizaciones vinculadas a usos pediátricos, que contemplan un periodo de protección de 8+2 años, o en el caso de medicamentos huérfanos, en los que el periodo de patente llegaría a los 10 años.

FIGURA 5

LAS HERRAMIENTAS DE ACCESO TEMPRANO EN EUROPA

	PRIME	Evaluación acelerada	Autorización de comercialización condicional	Uso compasivo
Tipo de mecanismo	Marco de apoyo para el desarrollo de medicamentos.	Herramienta regulatoria para el acceso temprano.	Herramienta regulatoria para el acceso temprano.	Herramienta regulatoria para el acceso temprano.
Medicamentos candidatos	Los mismos que los de la evaluación acelerada: fármacos de gran interés desde el punto de vista de la salud pública y en particular desde el punto de vista de la innovación terapéutica (necesidades médicas no cubiertas)	Fármacos de gran interés desde el punto de vista de la salud pública y en particular desde el punto de vista de la innovación terapéutica (necesidades médicas no cubiertas)	Fármacos destinados a... <ul style="list-style-type: none"> · Enfermedades que ponen en riesgo la vida o seriamente debilitantes. · Situaciones de emergencia; · Medicamentos huérfanos. Y que cumplan los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> · Balance riesgo-beneficio positivo · Aportar datos extensos tras la autorización; · Satisfacer necesidades médicas no cubiertas; · Los beneficios de una disponibilidad inmediata deben superar los riesgos provocados por los datos adicionales que aún no han sido requeridos. 	Fármacos no autorizados: <ul style="list-style-type: none"> · Para enfermedades que ponen en riesgo la vida o seriamente debilitantes, o crónicas, sin tratamiento satisfactorio autorizado en la UE. · Destinados a un grupo de pacientes; · Sometidos a procedimientos centralizados de comercialización o ensayos clínicos; · Que entran dentro del ámbito opcional u obligatorio del procedimiento centralizado.
Cuándo se aplica	<ul style="list-style-type: none"> · Durante el desarrollo del fármaco, basándose en evidencia clínica preliminar. · Pequeñas y medianas empresas pueden acceder en etapas tempranas. Sólo se requiere un primer ensayo en seres humanos. 	<ul style="list-style-type: none"> · 6 ó 7 meses antes de entregar la solicitud de comercialización. Hay que notificar la intención de solicitar evaluación acelerada. · 2 ó 3 meses antes de entregar la solicitud de autorización de comercialización. Es el momento de solicitar la evaluación acelerada. · Alternativamente: si previamente ha sido otorgado el acceso a PRIME, solicitar la confirmación de criterios de evaluación acelerada antes de la solicitud de autorización de comercialización. 	<ul style="list-style-type: none"> · Discusión lo más temprana posible, durante el desarrollo, a través de protocolos de asistencia y asesoramiento científico. · Se solicitará junto con la entrega de la solicitud de autorización de comercialización. · También puede ser propuesto por el CHMP de la EMA durante la evaluación de la solicitud de comercialización. 	Los solicitantes no pueden requerir la opinión del CHMP; deberían cooperar con las autoridades nacionales.
Aspectos clave	<ul style="list-style-type: none"> · Identificación temprana de candidatos a la evaluación acelerada. · Designación temprana de un ponente. · Apoyo reforzado científico y regulatorio por parte del SAWP y de otros comités científicos relevantes de la EMA. · Dispondrá de un punto de contacto dentro de la EMA. 	El plazo de evaluación para la autorización de comercialización se reduce a 150 días o menos (en comparación a los 210 días estándar)	<ul style="list-style-type: none"> · Autorización temprana de medicamentos para pacientes con necesidades médicas no cubiertas, sobre la base de datos clínicos no completos. · Compromiso de aportar datos extensos tras la autorización y en un tiempo acordado. 	<ul style="list-style-type: none"> · Beneficia a enfermos graves que no pueden ser tratados de manera satisfactoria o que no pueden enrolarse en ensayos en proceso. · El CHMP de la EMA ha elevado recomendaciones a los estados miembro para armonizar las condiciones de uso, distribución y población diana.

Fuente: EMA.