

Valencia, 12 de abril de 2013

El beneficio-riesgo en Medicamentos Huérfanos

José M^a Amate Blanco

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Instituto de Salud “Carlos III”

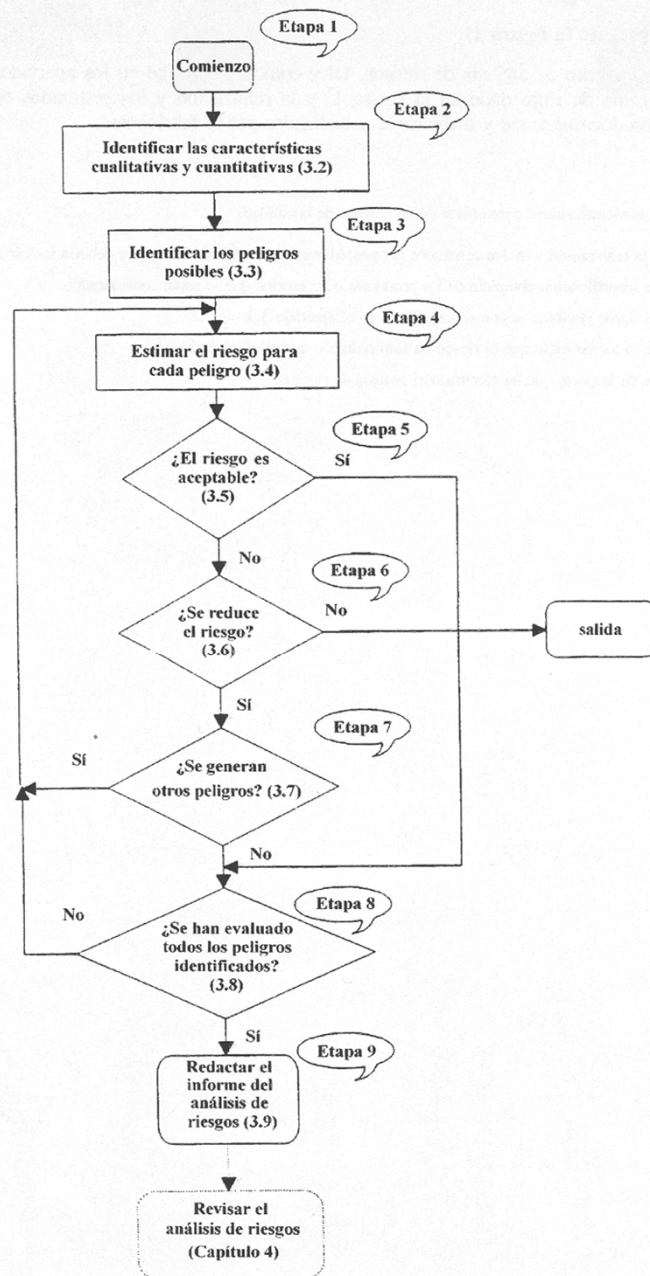


Fig. 1 – Diagrama de flujo del procedimiento de análisis de riesgos

Análisis de riesgos: Diagrama de flujo

UNE-EN 1441:1998
(Ahora: UNE-EN- ISO 14971:2012)

Índices de riesgo

$$IR = f(gR \Delta pR)$$

<u>Probabilidad</u>	<u>Fatal</u> (Muerte o lesión grave irreversible)	<u>Significativa</u> (Lesión grave reversible)	<u>Marginal</u> (Complicaciones menores)	<u>Irrelevante</u> (Simples molestias)
Frecuente	1	3	7	13
Probable	2	5	9	16
Ocasional	4	6	11	18
Remota	8	10	14	19
Improbable	12	15	17	20

Enfoques cualitativos

PrOACT

- Hammond JS, Keeney RL, Raiffa H. *Smart Choices: A Practical Guide to making Better Decisions*. Boston, MA: Harvard Business School Press; 1999.
- Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. *Decision Making in Health and Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.

PhRMA BRAT (Benefit-Risk Action Team)

CMR CASS study

- Walker S, McAuslane N, Liberti L, Salek S. *Measuring benefit and balancing risk: strategies for the benefit-risk assessment of new medicines in a risk-averse environment*. Clinical Pharmacology&Therapeutics. 2009;85(3):241-6.
- Liberti L, McAuslane N, Walker S. Progress on the development of a benefit/risk framework for evaluating medicines. Regulatory Focus. 2010:1-6.

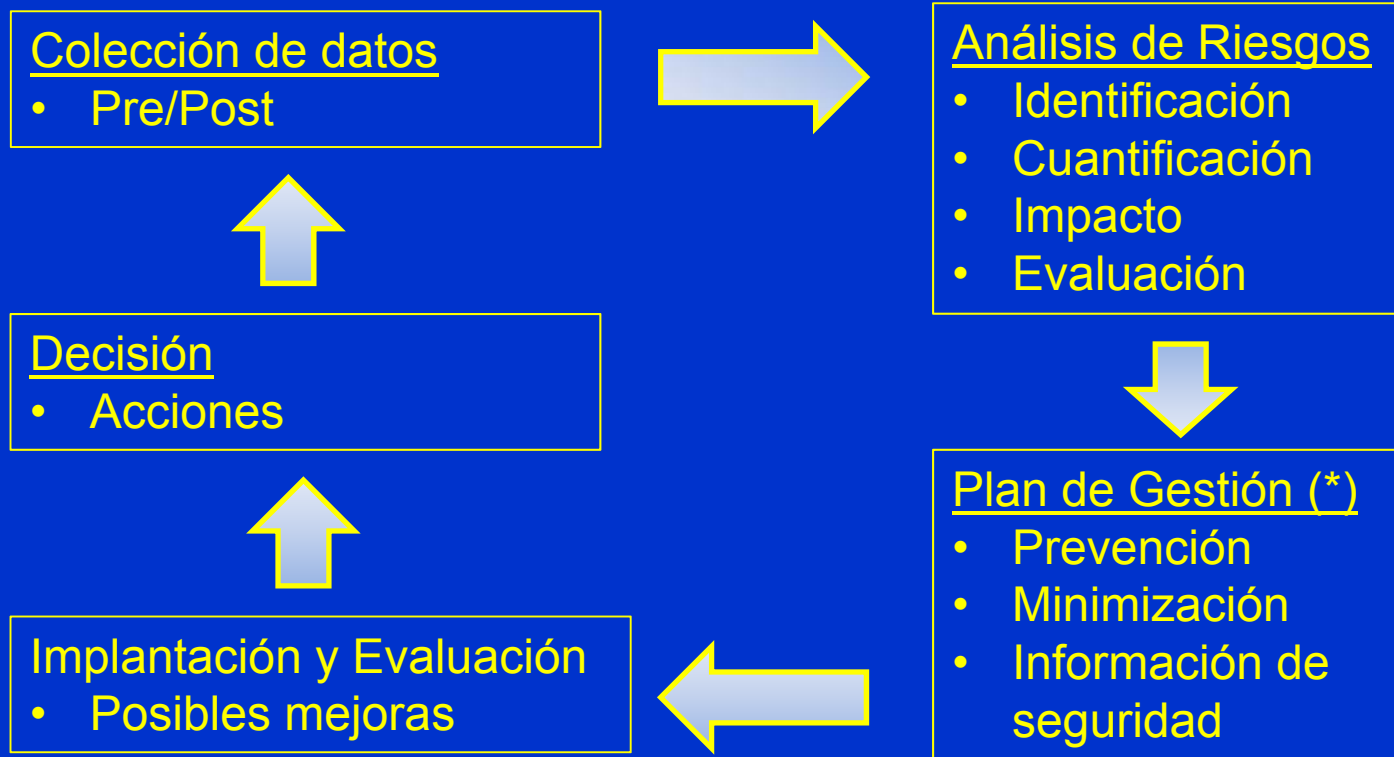
FDA BRF

- Jenkins J. A United States Regulator's Perspective on Risk-Benefit Considerations. Risk-Benefit Considerations in Drug Regulatory Decision-Making. Shady Grove Conference Center, Rockville, MD: New York Academy of Sciences; 2010.

Enfoques cuantitativos

- Chuang-Stein C, Mohberg N, Sinkula M. Three measures for simultaneously evaluating benefit and risks using categorical data from clinical trials. *Stat Med* 1991;10: 1349–59
- Holden W. Benefit-risk analysis. *Drug Safety* 2003;26:853-62.
- Schulzer M, Mancini G. ‘Unqualified success’ and ‘unmitigated failure’: number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996;25: 704–12.
- Shakespeare T, GebSKI V, Veness M et al. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk: benefit contours. *Lancet* 2001;357:1349–53
- Sutton A, Cooper N, Abrams K et al. A bayesian approach to evaluating net clinical benefit allowed for parameter uncertainty. *J Clin Epidemiol* 2005;58:26-40
- Tubert-Bitter P, Bloch DA, Raynauld. Comparing the bivariate effects of toxicity and efficacy of treatments. *Stat Med* 1995;14:1129–41
- **Boada JN, Boada C, García-Sáiz M, García M, Fernández E, et al. (2008) Net Efficacy Adjusted for Risk (NEAR): A Simple Procedure for Measuring Risk:Benefit Balance. PLoS ONE 3(10): e3580**

Ciclo de Gestión de Riesgos



(*) Directiva 2010/84/UE y Reglamento 1235/2010 sobre Farmacovigilancia

Balance Beneficio/Riesgo

Evaluación de beneficios

- Características de la condición
 - Prevalencia, Gravedad, Hª natural...
- Objetivo del Tratamiento
 - Prevención, curación, mantenimiento...
- Eficacia y Efectividad
 - Variables de resultado
 - Medidas (RRR, RRA, OR, NNT...)

Evaluación de Riesgos

- Gravedad y probabilidad
- Grupos vulnerables
- Seguridad de las alternativas
- Riesgos “paralelos”
- Impactos económicos e intangibles

Evaluación y calificación del Balance

Evaluación del balance

- Sobre condiciones de uso real
- Comparación con cualquier alternativa
- Perspectiva ¿Social o Individual?
- Valoración cualitativa (sin *ratio* umbral)
- Decisión altamente subjetiva

Calificación y decisión

- Riesgo aceptable en las condiciones de uso autorizadas
 - Advertencias en Ficha Técnica y prospecto
- Riesgo aceptable en ciertas condiciones
 - Definición de las restricciones
 - Controles en prescripción y dispensación
- Riesgo inaceptable
 - Retirada del mercado

Limitaciones metodológicas

- Diferencias en la forma de estudiar beneficios y riesgos
 - Sesgo en la obtención de resultados
- Estudios de grupo
 - ¿Cómo se distribuyen los beneficios?
- Diferencias en las variables de resultado
 - Ej: morbi-mortalidad vs. Efectos adversos

Proceder práctico:

Sobre la epidemiología de factores pronósticos y de riesgo, realizar una

¡APROXIMACIÓN CUALITATIVA CON SENTIDO CLÍNICO!

Expansión de los Medicamentos Huérfanos

FDA (Orphan Drug Act, 04/01/1983)

Solicitudes de designación: 3660

Designaciones: 2550

Comercialización: 395

($\approx 1/3$ de las nuevas moléculas)

EMA (Reglamento nº 141/2000)

Designaciones: ≈ 900

2010	125
2011	294
2012	195

Comercialización: ≈ 80 (indicaciones)

Convergencia con:

Investigación Traslacional

Medicina “personalizada”

Sesgos por criterios de designación

Prevalencia: $\leq 5 / 10.000$
Condición: amenaza grave o crónica

- Vida
- Autovalimiento

Costes no retornables

Métodos de:

- Diagnóstico
- Prevención
- Tratamiento

Beneficio Significativo

Condiciones graves
Carencia de alternativas
ECAs: No viables
Uso Compasivo: Muy común



Monitorización estricta



MUCHAS
GRACIAS