



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



La elección del comparador en los estudios de evaluación

César Hernández García
Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



— Jornada —
Evaluación de la eficiencia
de medicamentos desde
la perspectiva social



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

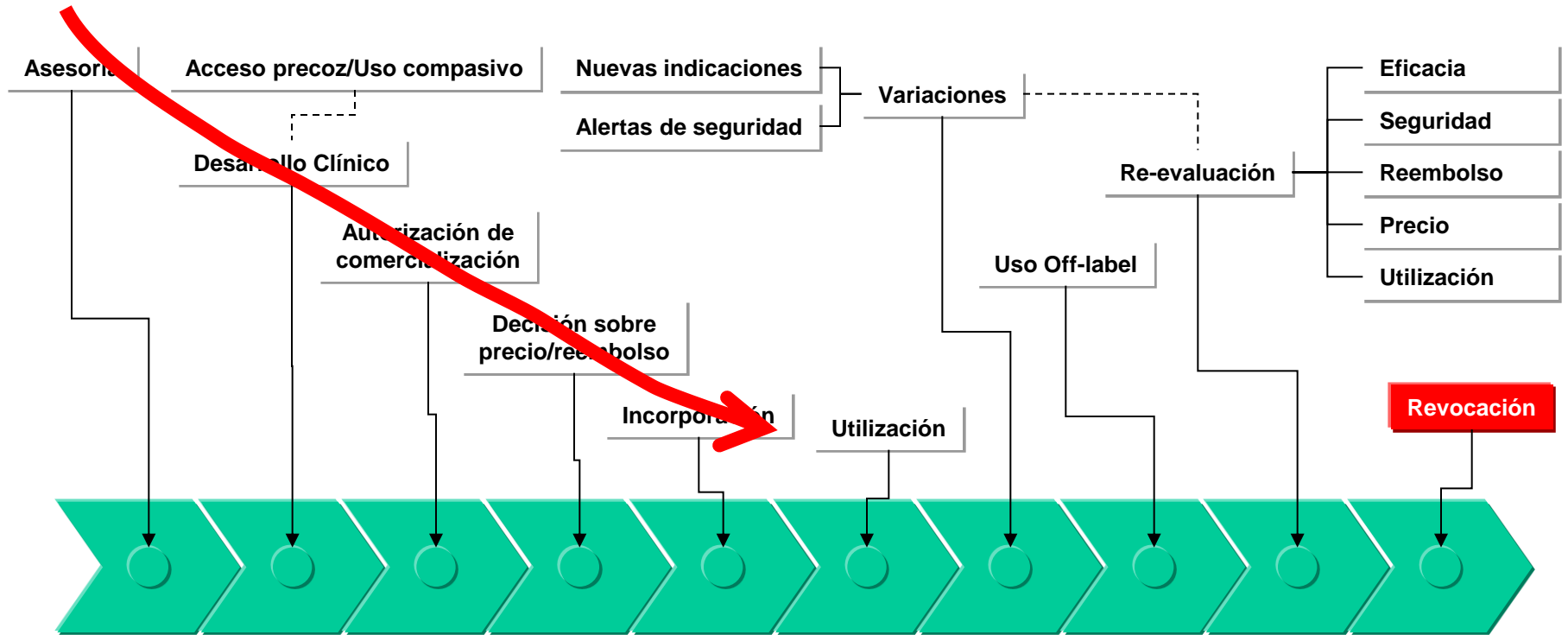


agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

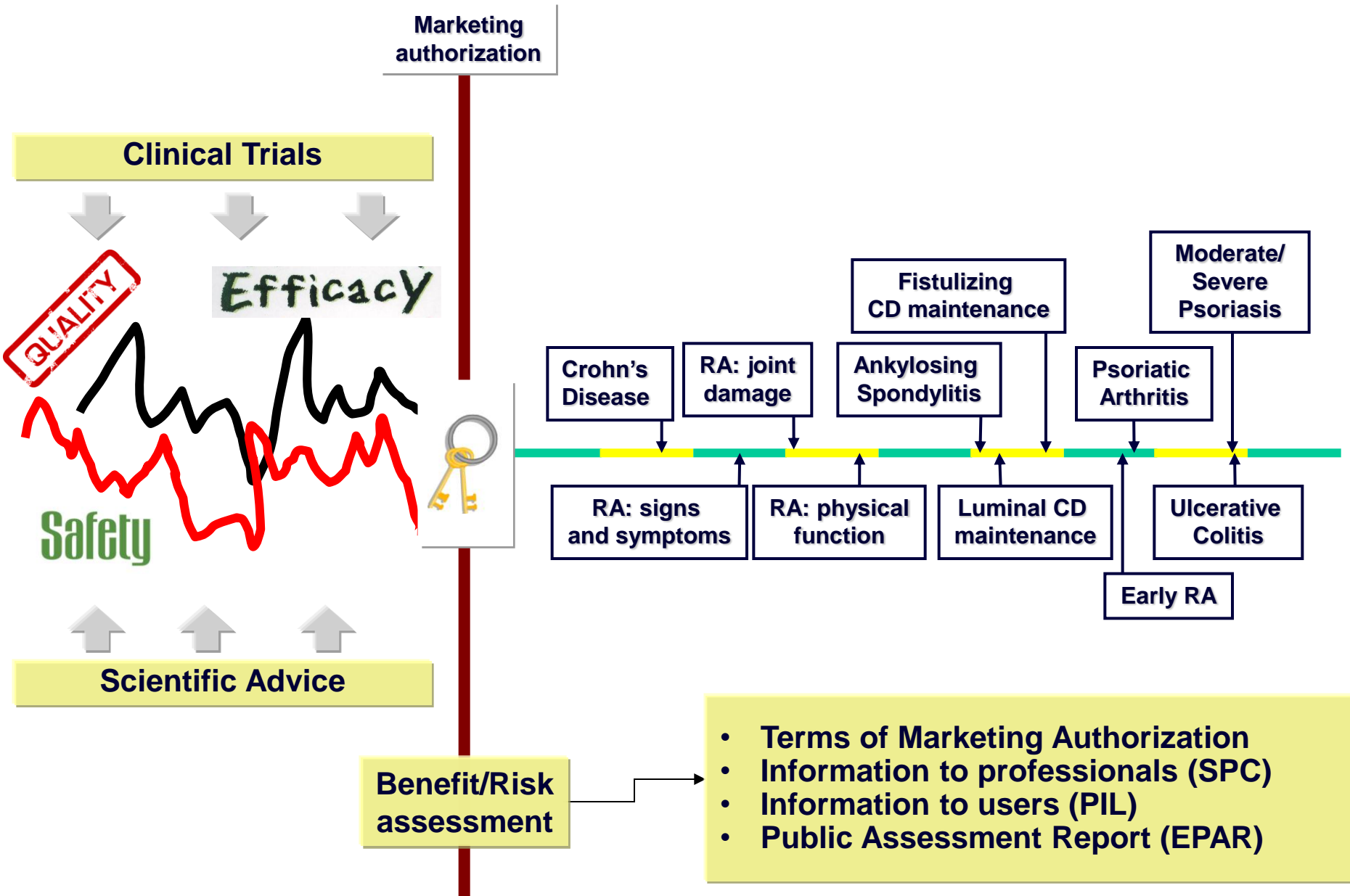


- **Un poco de contexto**
- **Mitos y leyendas sobre la autorización, los comparadores, y la “real life”**
- **Algunas reflexiones**

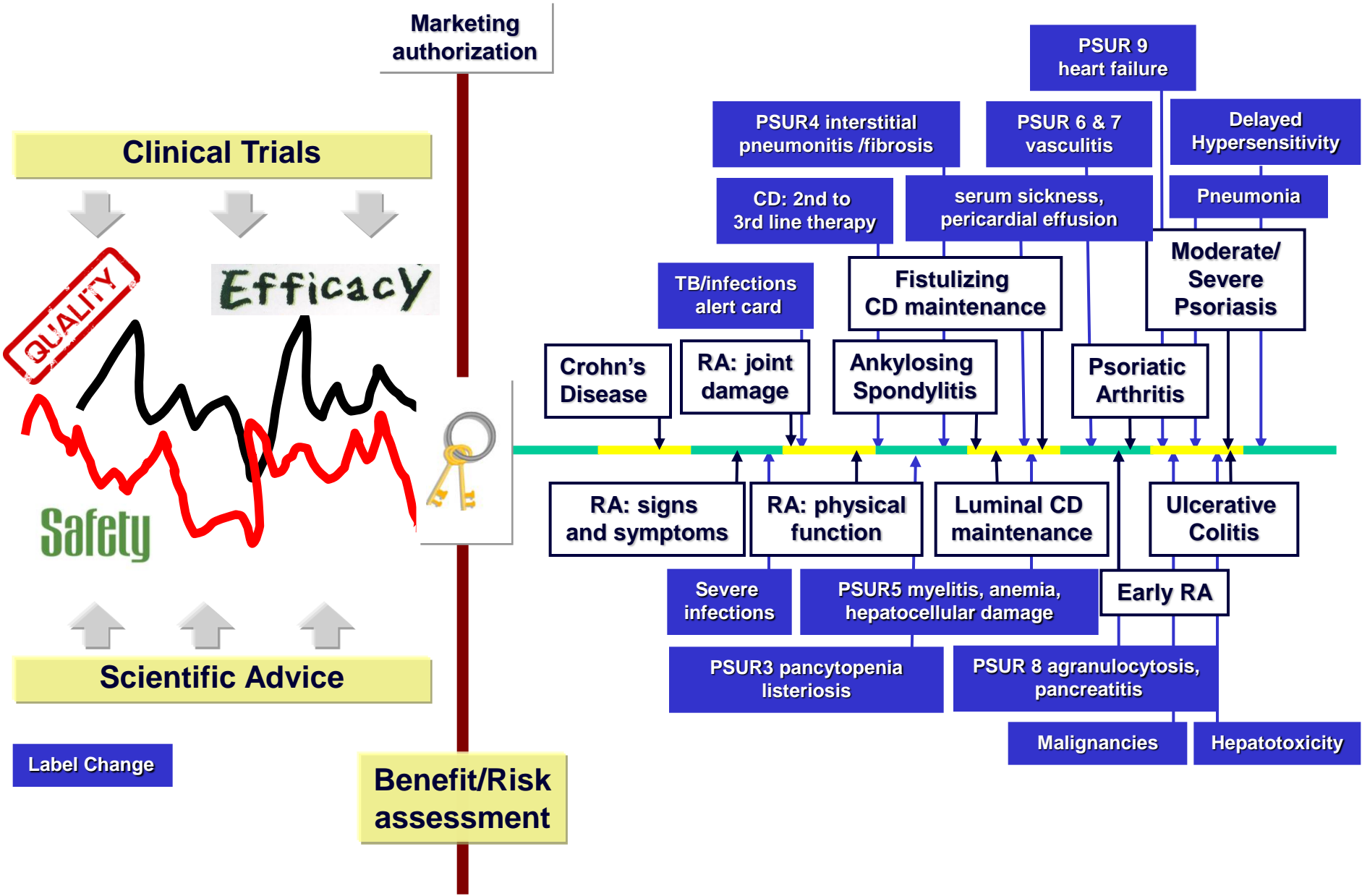
El ciclo vital de un medicamento



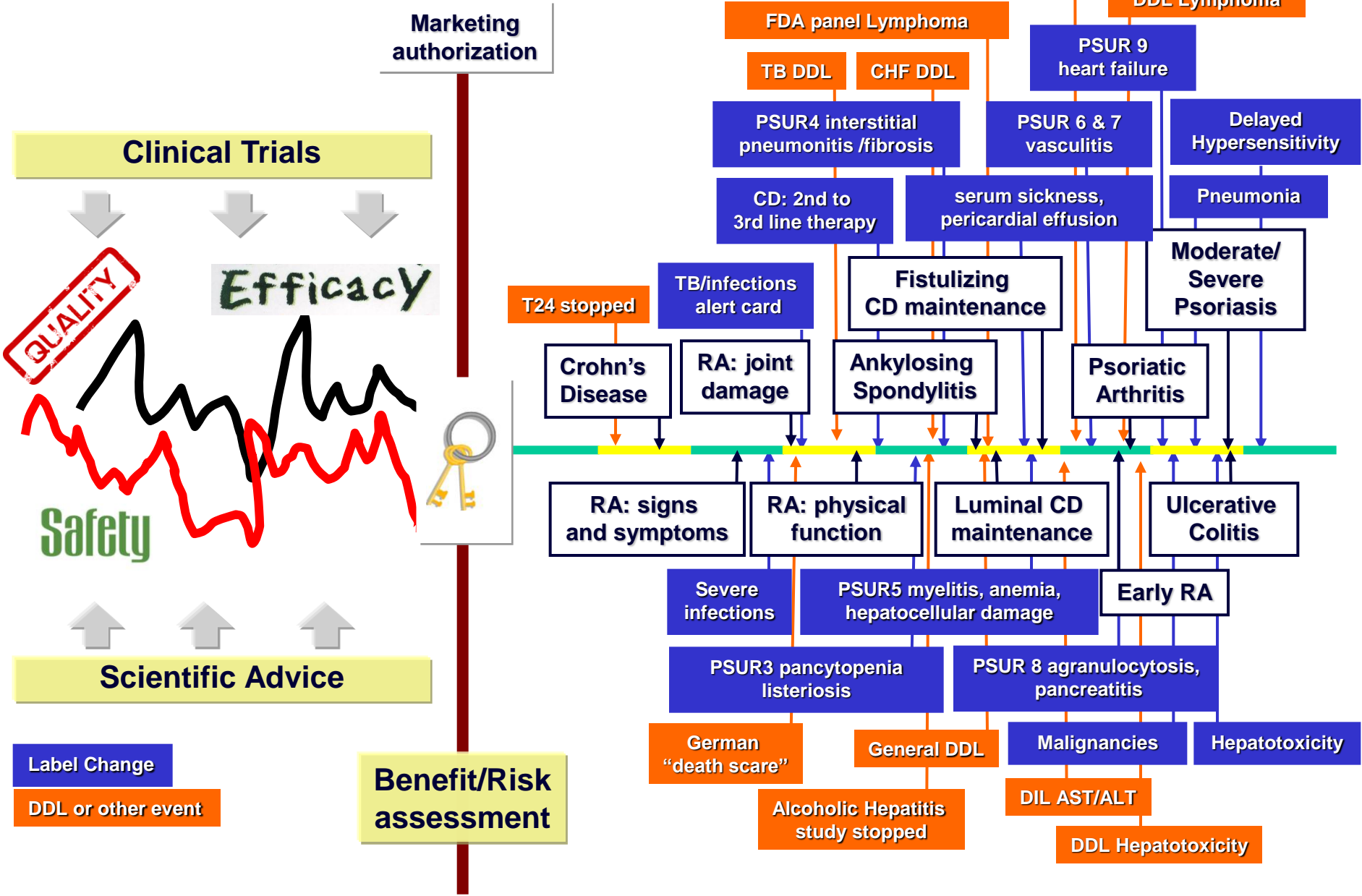
The example of Remicade



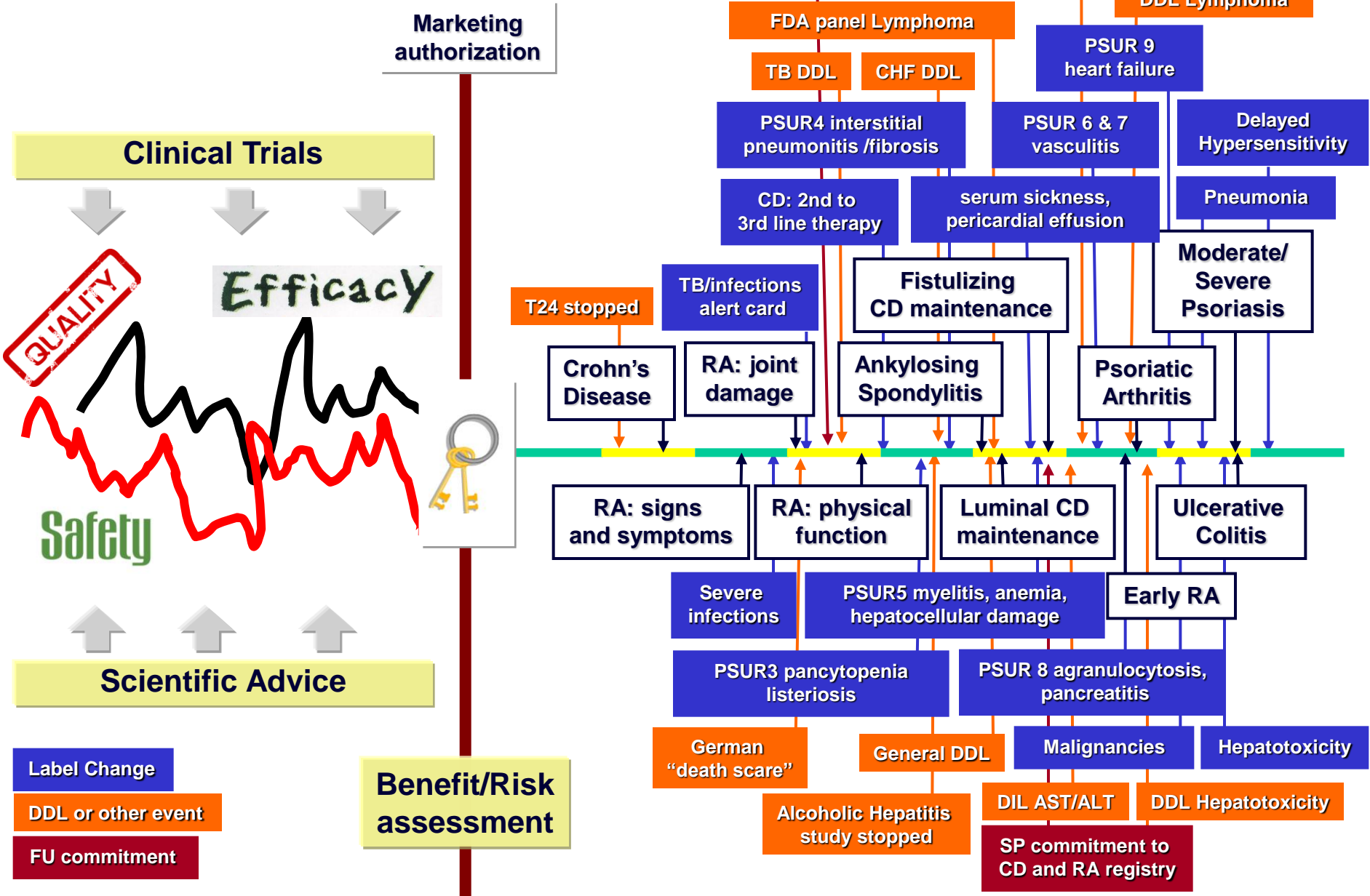
Remicade® ...



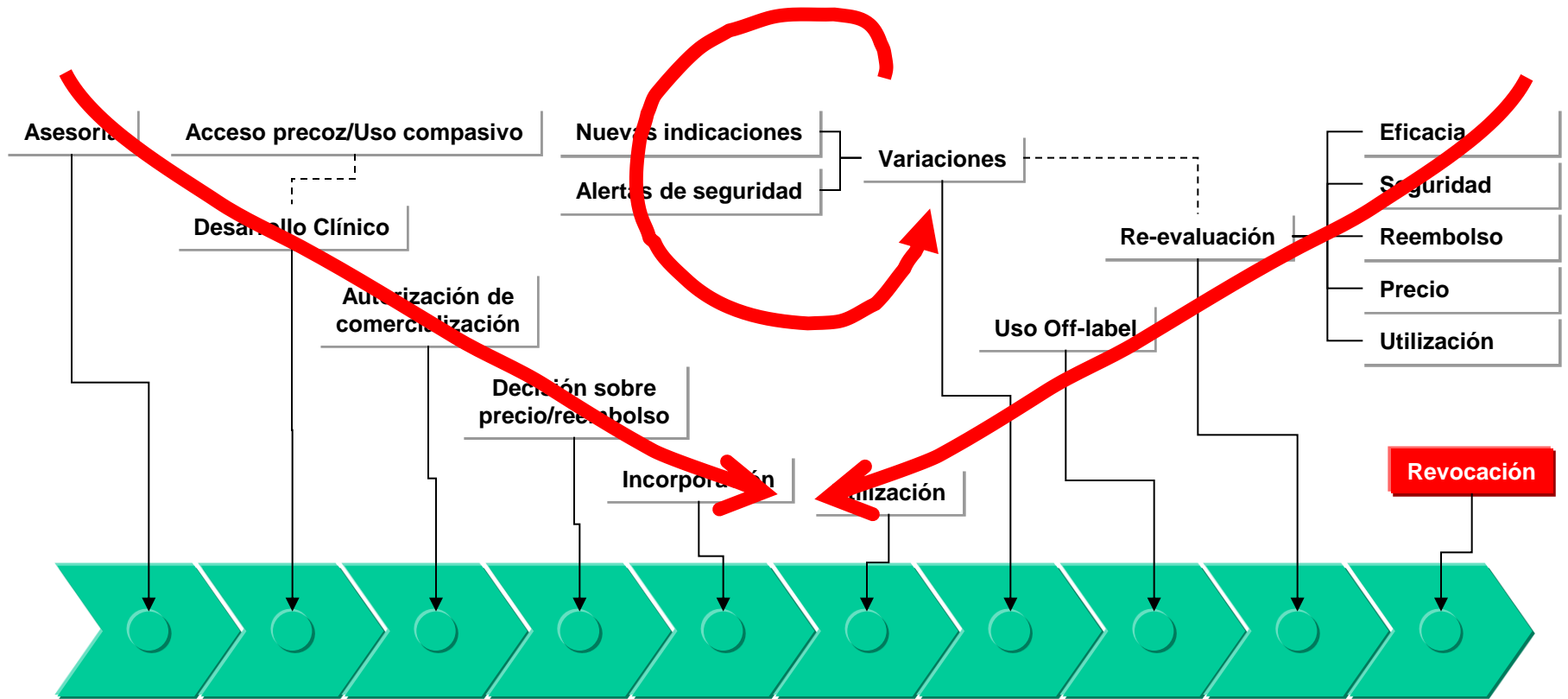
Remicade® ...



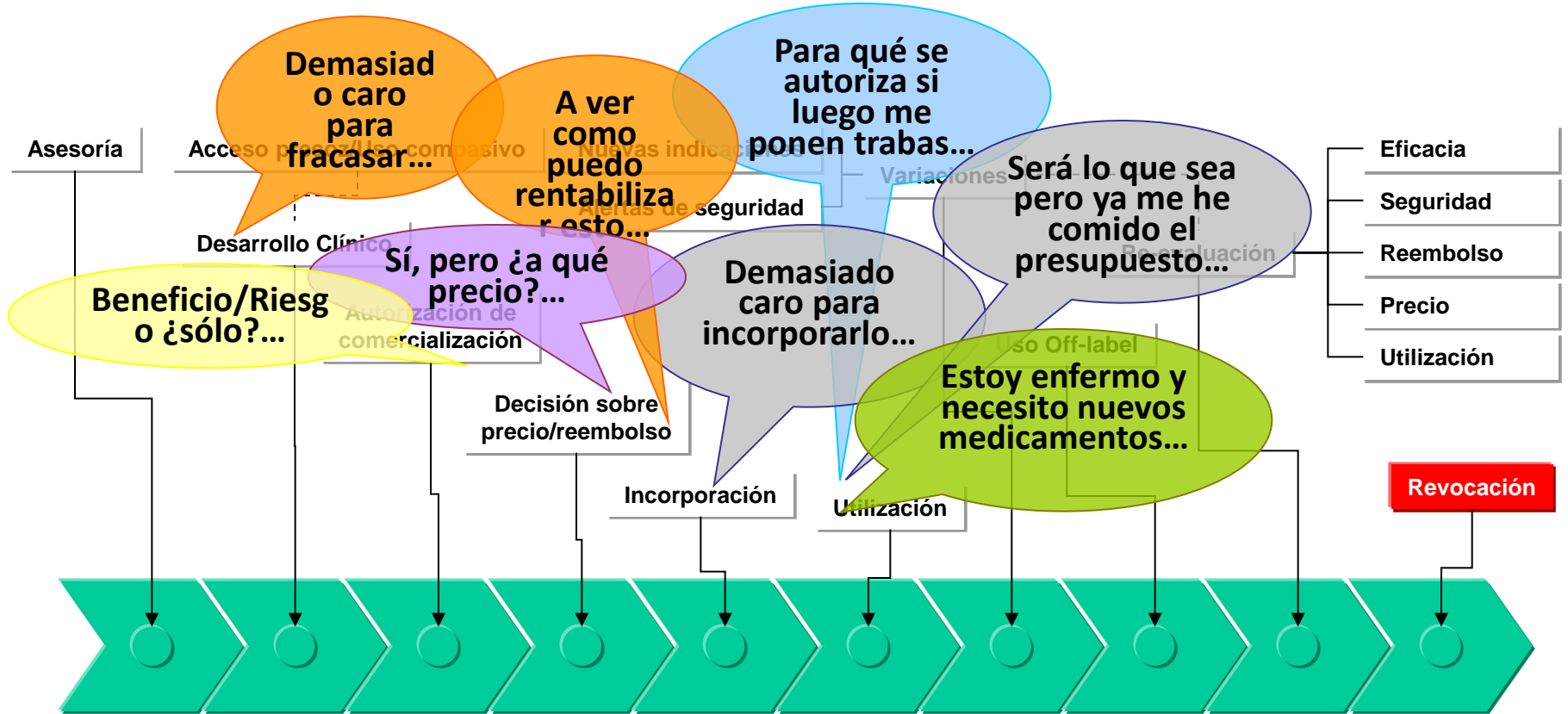
Remicade® ...



El ciclo vital de un medicamento



El ciclo vital de un medicamento





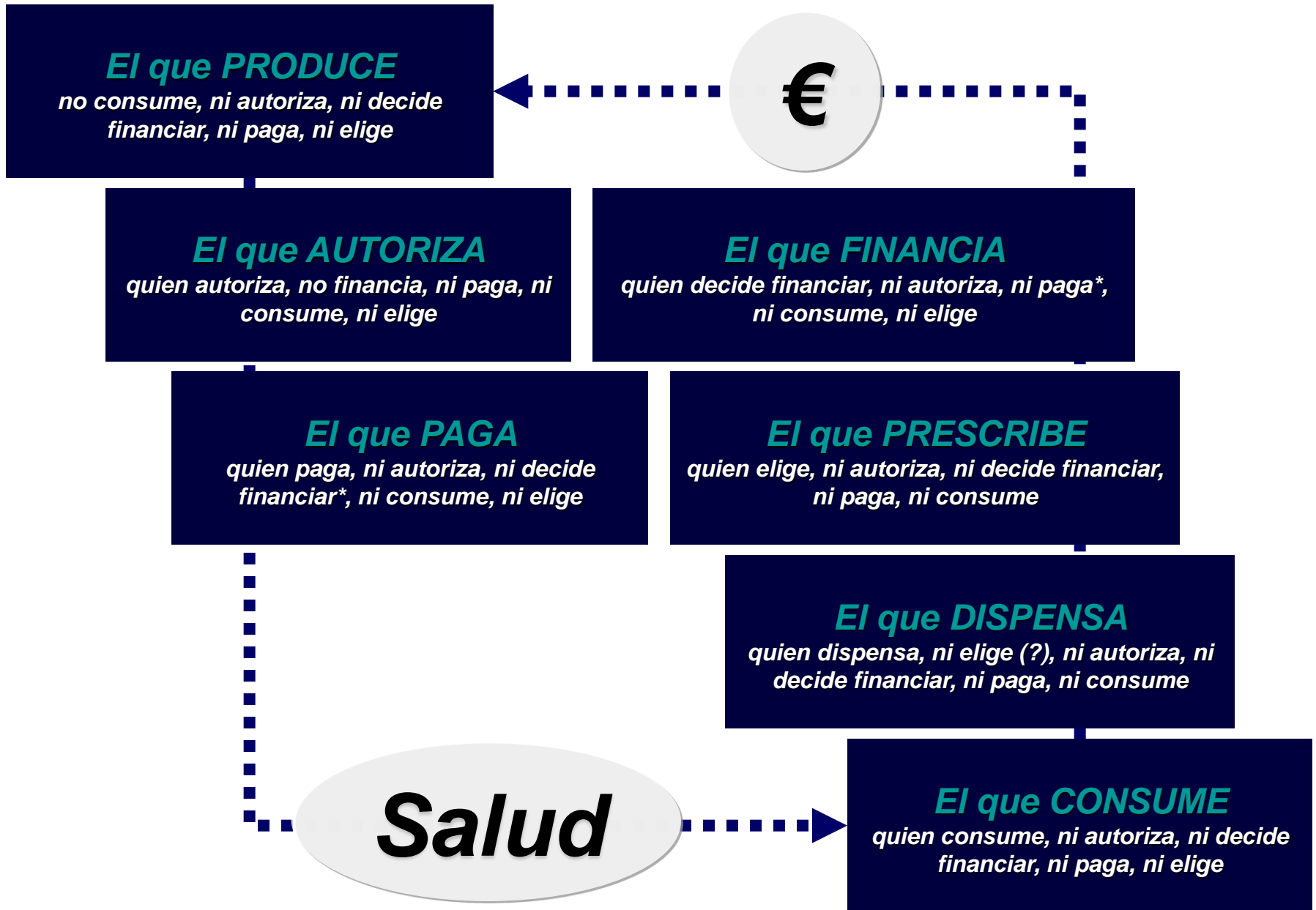
Dorothy Hamil

VIOXX
(rofecoxib)

Ask your doctor
or other healthcare professional.

Available only by prescription.
For more information on VIOXX
from Merck, call 1-888-VIOXX-11.
vioxx.com

© 2004 Merck & Co., Inc. All rights reserved. 0204701-100-004



Formula
for a new
medical
discovery?

No, company
economic
justification!

$$\begin{aligned} &g^2 x g r^2 \div (\Delta) d/d 4 x \\ &[x] = x \sqrt{\Sigma} > = y^2 + p \\ &M^0 x || Z + m k \sqrt{c^x} = g \sqrt{\quad} \\ &p = a(t) = a \beta e^{12} - y \\ &\div a^2 + a^2 6^{12} - z t = \frac{m}{t} = m \\ &d/d t / x y o p / \frac{t}{100} = L Z \end{aligned}$$

CLEMENT



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

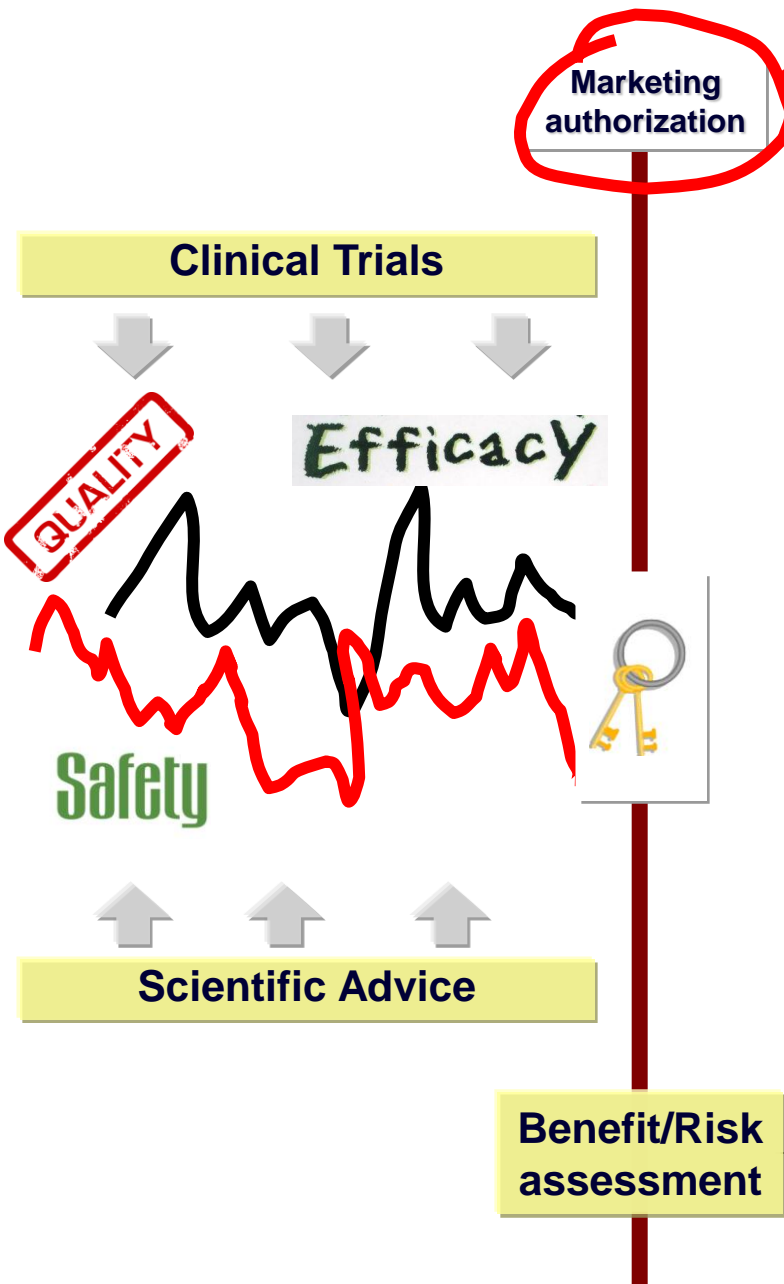
 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



El objetivo de eficiencia abarca **no solo a la utilización racional de los recursos** (medicamentos, tecnologías, personas)...

... **también a los medios que utilizamos para garantizar tal racionalidad** y, por lo tanto, su eficiencia...

A diferencia de otras tecnologías, el **medicamento es una tecnología sanitaria que nace evaluada**



... significa que hay beneficio riesgo positivo en función de la calidad, eficacia, y seguridad (en condiciones de uso determinadas)

... el medicamento puede venderse y promocionarse

- Terms of Marketing Authorization
- Information to professionals (SPC)
- Information to users (PIL)
- Public Assessment Report (EPAR)



La magnitud de la eficacia podría ser muy modesta

No es exigible que el nuevo sea mejor que lo que ya hay...

... pero sí se compara con lo existente (eficacia y seguridad relativas)

myth
vs.
facts

Las Agencias autorizan todo lo que se les presenta...

myth
vs.
facts

New drug approval success rate in Europe in 2009

Hans-Georg Eichler, Bo Aronsson, Eric Abadie and Tomas Salmonson

Regulatory outcomes in 2009

Between 1 January and 31 December 2009, 48 NASs had a regulatory outcome; this means they received a positive or negative opinion on a MAA from the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), or they were withdrawn by the applicant prior to receipt of a CHMP opinion. The CHMP's

Of the 48 NAS applications, 29 (60%) were recommended by CHMP for marketing authorization (TABLE 1), and 19 (40%) received a negative CHMP opinion or were withdrawn (shortly) before an opinion was delivered ([Supplementary information S2 \(table\)](#)).

los ensayos clínicos para autorización no ofrecen información sobre la eficacia relativa...

myth
vs.
facts

Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers

Hans-Georg Eichler, Brigitte Bloechl-Daum, Eric Abadie, David Barnett, Franz König and Steven Pearson

Type of RE described	FDA medical review n out of 42 (%)	EPAR n out of 47 (%)
Active comparator trial of clinical efficacy in the medical review or EPAR	17 (40.5%)	24 (51.1%)
Active comparator trial of clinical efficacy in the label or SPC	13 (31.0%)	16 (34.0%)
Active comparator information on efficacy derived from an RCT with an active comparator and placebo group	2 (4.8%)	3 (6.4%)
Active comparator information on efficacy derived from an RCT with an active comparator group, but without placebo group	15 (35.7%)	21 (44.7%)
Superiority over active comparator was shown in a head-to-head RCT	1* (2.4%)	10* (21.3%)
Active comparator licensed in the relevant indication in the respective agency's jurisdiction?	15 [‡] (35.7%)	24 [‡] (51.1%)
Summary data of the active comparator trial(s) presented numerically (for example, mean, median, confidence intervals) in the medical review or EPAR	12 (28.6%)	24 (51.1%)

Si no hay EC comparativos no se establecen comparaciones indirectas...

myth
vs.
facts

Table 23. Comparison of PFS results for the control arms of the pivotal studies of pazopanib, sorafenib and bevacizumab

	Control	Median PFS of control arm (months)
Pazopanib 1L/2L (N=145)	Placebo	3.0
Pazopanib 1L (N=78)	Placebo	2.9
Sunitinib 1L (N=375)	IFN α	5.0
Bevacizumab + IFN α 1L AVOREN (N=322)	IFN α	5.4
Bevacizumab + IFN α 1L CALGB 90206 (N=363)	IFN α	5.2
Pazopanib 2L (N=67)	Placebo	3.2
Sorafenib 2L(N=451)	Placebo	2.8

Table 24. Indirect HR estimates for Pazopanib relative to approved Agents

	Indirect HR	95% CI
Pazopanib vs IFN α 1L	0.50	(0.31,0.81)
Pazopanib vs Sunitinib 1L	0.93	(0.55,1.56)
Pazopanib vs Bevacizumab 1L	0.74	(0.45,1.21)
Pazopanib vs Sorafenib 2L	0.98	(0.61,1.58)

b) There is a need to gain more understanding about the benefit-risk profile of pazopanib in the context of other available medicinal products for the same indication. In this regard the applicant has already initiated a non-inferiority Phase III randomised, controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib versus the tyrosine kinase inhibitor sunitinib. The applicant has agreed to perform a pooled analysis of data from study VEG108844 and study VEG113078 (a study to evaluate efficacy and safety of pazopanib versus sunitinib for the treatment of Asian subjects with

No se tienen en cuenta las alternativas disponibles en el mercado...

myth
vs.
facts

*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS*

REVISIÓN DEL USO DE AVASTIN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Fecha de publicación: 16 de Diciembre de 2010

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO

Se mantiene la indicación de Avastin con paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama, retirándose la misma indicación para el tratamiento con la combinación de Avastin y docetaxel.

Nota informativa

Para la combinación de Avastin con capecitabina, el CHMP ha concluido que esta nueva indicación no debe ser autorizada ya que, aunque los datos mostraron un aumento modesto en supervivencia libre de progresión, no se observaron efectos clínicamente relevantes en otras variables como la supervivencia global o la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que los beneficios relativamente modestos no compensan la elevada toxicidad de la combinación de Avastin con capecitabina. Debe tenerse en cuenta que la nueva indicación estaba destinada a pacientes en los que existen alternativas mejor toleradas.

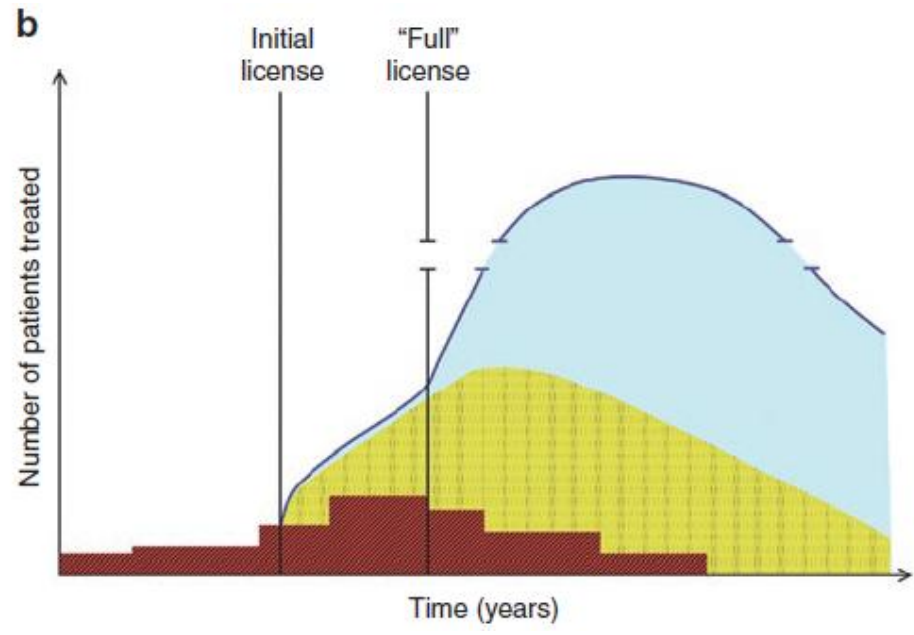
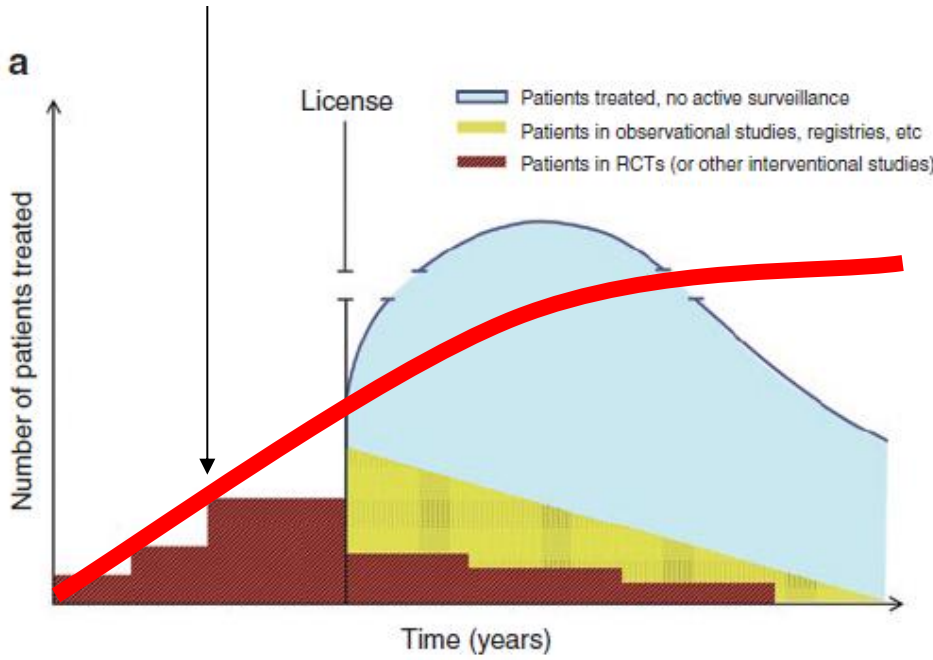
La selección de medicamentos en función de criterios distintos B/R es otra cosa...

myth
vs.
facts





Curva de conocimiento



Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval

H-G Eichler^{1,2}, K Oye^{2,3,4}, LG Baird², E Abadie⁵, J Brown⁶, CL Drum², J Ferguson⁷, S Garner^{8,9}, P Honig¹⁰, M Hukkelhoven¹¹, JCW Lim¹², R Lim¹³, MM Lumpkin¹⁴, G Neil¹⁵, B O'Rourke¹⁶, E Pezalla¹⁷, D Shoda¹⁸, V Seyfert-Margolis¹⁴, EV Sigal¹⁹, J Sobotka²⁰, D Tan¹², TF Unger¹⁸ and G Hirsch²



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/15102012

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE BROMURO DE ACLIDINIO (EKLIRA GENUAIR®/BRETARIS GENUAIR®)

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2012

respectivamente). Dichos estudios no tuvieron suficiente poder estadístico para mostrar diferencias significativas en parámetros de función pulmonar (VEF₁) entre aclidinio y tiotropio o formoterol, aunque la diferencia de 23 ml entre aclidinio y tiotropio en el análisis ITT sugieren que los efectos en esta variable son similares.

Existen actualmente en el mercado diversos anticolinérgicos inhalados autorizados para el tratamiento de la EPOC (tabla 2), incluyendo el broncodilatador de acción corta bromuro de ipratropio, disponible en monoterapia (Atrovent; Boehringer-Ingelheim) que se administra cuatro veces al día, o en combinación con salbutamol (Combiprasal; Aldo Unión).

CONCLUSIÓN

Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® (bromuro de aclidinio) es un medicamento anticolinérgico de acción prolongada para el tratamiento sintomático en pacientes con EPOC que se administra dos veces al día. Al igual que otros anticolinérgicos inhalados, Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® ha mostrado superioridad frente a placebo en el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC moderado/grave medido como función pulmonar y calidad de vida. Los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias clínicas relevantes en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros anticolinérgicos inhalados autorizados como el Spiriva® (bromuro de tiotropio), mientras que no hay datos comparativos con Atrovent® (bromuro de ipratropio).

Medicamento	Principio activo	Posología
-------------	------------------	-----------



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/22022013

Informe de posicionamiento terapéutico de ipilimumab (Yervoy®)

Fecha de publicación: 22 de febrero de 2013

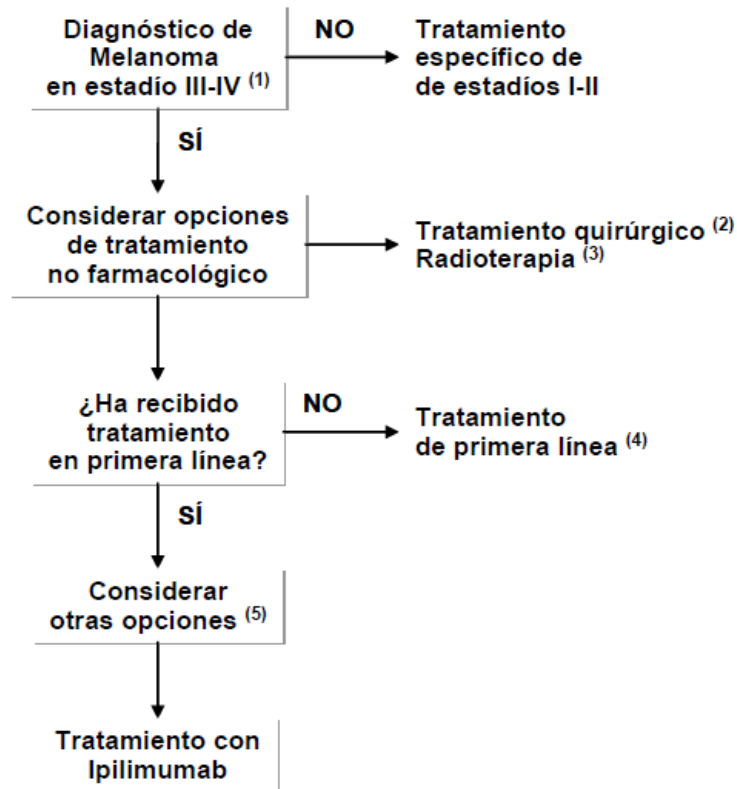
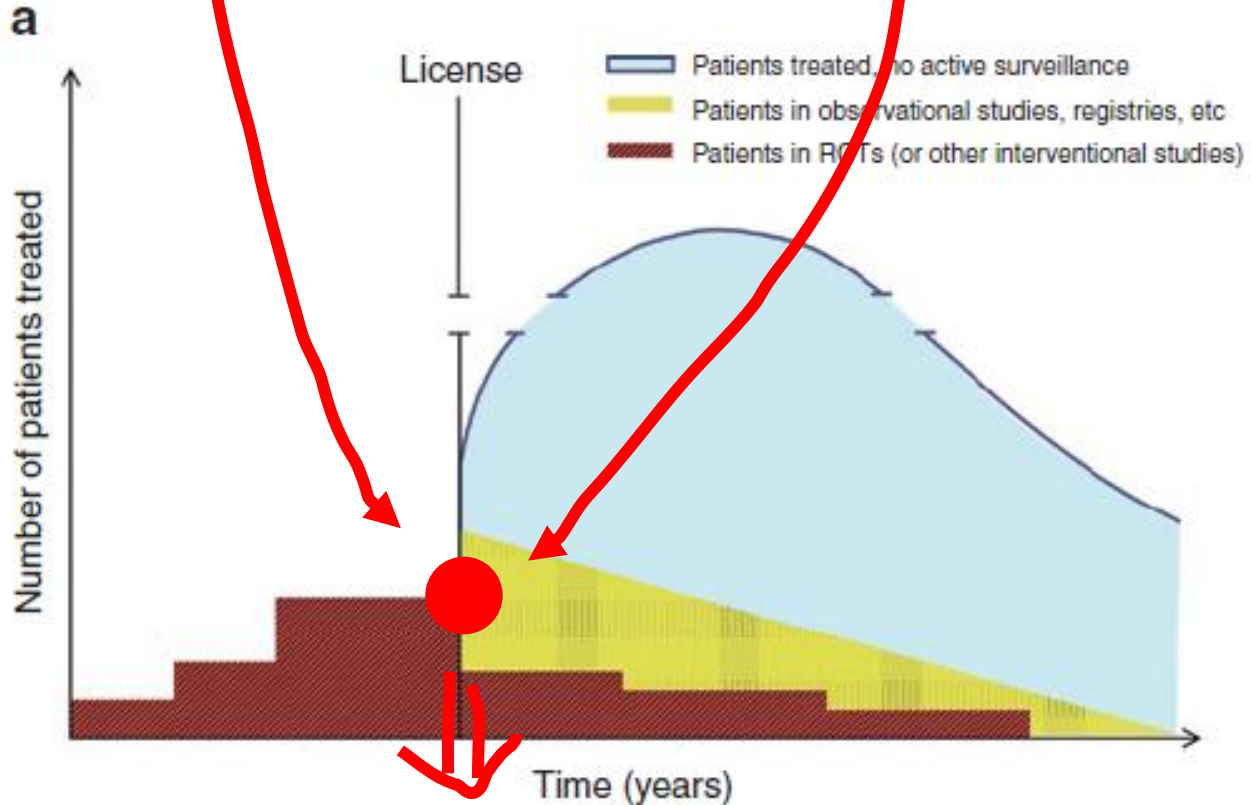


Figura 1. Esquema de uso propuesto para ipilimumab. (1) Estadio III — incluye aquellos pacientes con afectación documentada anatomopatológicamente de ganglios regionales o la presencia de metástasis satélite o “en tránsito” (N1-N3). Estadio IV — Pacientes con metástasis a distancia. (2) Considerar tratamiento quirúrgico de las metástasis en pacientes con metástasis limitadas a distancia por el efecto sobre la supervivencia. (3) Considerar radioterapia en pacientes con metástasis cerebrales. (4) El tratamiento de primera línea del melanoma metastásico incluye actualmente monoterapia con dacarbazina, temozolomida, fotemustina, carboplatino e interleukina 2 (IL2). De todos ellos, la dacarbazina es considerada como el tratamiento de referencia. Existen estudios para la utilización de ipilimumab en primera línea de tratamiento, pero esta indicación no está autorizada y no existe suficiente experiencia acumulada como para avalar su uso en primera línea. (5) En pacientes con la mutación BRAF V600 y enfermedad agresiva se debe considerar el uso de vemurafenib, tanto en 1ª como en 2ª línea; en pacientes con buen estado general se puede considerar el uso de inmunoterapia con dosis altas de IL-2 en base a la evidencia publicada. Dada la ausencia de estudios comparativos, se debe considerar la posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos en marcha.

coste

efectividad



¿coste/efectividad?

El ciclo vital de un medicamento

