ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

Real-world evidence for coverage determination of treatments for rare diseases

Dayer VW, Drummond MF, Dabbous O, Toumi M, Neumann P, Tunis S, Teich N, Saleh S, Persson U, von der Schulenburg JG, Malone DC, Salimullah T, Sullivan SD

doi: 10.1186/s13023-024-03041-z

Dra. Mariló Edo Solsona

Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Dr. José Luis Poveda

Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Resumen

Para que los pacientes puedan acceder a nuevos tratamientos, éstos deben superar con éxito dos pasos críticos. En primer lugar, deben obtener la aprobación de comercialización por un organismo regulador gubernamental y a continuación, requieren del reembolso por el pagador pertinente (gobierno o sector privado). Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS), financiadas por los gobiernos, son las encargadas de evaluar el valor clínico y económico de los nuevos tratamientos controlando el acceso. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) suelen ser la base de sus evaluaciones, en algunos casos, utilizan evidencia del mundo real (RWE) para completar la evidencia que en el caso de las enfermedades raras (EERR) suele ser escasa. La generación y el uso de RWE ha aumentado en los últimos tiempos, en parte en respuesta a cambios regulatorios que fomentan un acceso más rápido a tratamientos innovadores y a requisitos de reembolso de las AETS. Estas agencias han comenzado a revisar sus métodos y guías para fomentar la inclusión de RWE como parte de la evidencia que se le pide presentar a la industria, particularmente cuando la evidencia de la que se dispone en el momento de la evaluación es muy incierta en cuanto a la efectividad y seguridad en comparación con las alternativas terapéuticas.

En este artículo los autores exploran los innumerables desafíos asociados con la generación y uso de RWE para la determinación de reembolso de tratamientos para EERR, tanto durante la evaluación de cobertura inicial como después de que las AETS hayan tomado determinaciones de aprobación condicional. Se describen a continuación estos desafíos y así cómo las características de las EERR contribuyen a su génesis.

1. **Sesgo de selección, confusión y uso de datos multicéntricos dispersos**
   - Estos 3 desafíos limitan la aplicación y generalización de los resultados del estudio.
   - Las EERR tiene poblaciones de pacientes pequeñas, heterogéneas y limitadas.
   - Las estrategias típicas de mitigación de sesgos suelen ser limitadas en EERR debido al pequeño tamaño muestral.

2. **Uso de controles históricos/externos**
   - Las cohortes históricas se utilizan a menudo como brazo control en ECA de EERR.
   - Muchas entidades otorgan aprobación o cobertura basándose en estas comparativas.
   - Estos controles son problemáticos para abordar cuestiones de efectividad comparativa/relativa.

3. **Selección de resultados y criterios de valoración subrogados o intermedios**
   - Las EERR suelen carecer de estándares para medir resultados.
   - La diferencia mínima clínicamente relevante puede ser difícil de determinar en EERR dada la poca precisión de los tamaños del efecto y la escasez de valores en la literatura.
   - Los criterios de valoración intermedios pueden ser útiles pero difíciles de validar en EERR.

Resumen (cont.)

4. **Duración de los estudios**
   - La RWE se considera a menudo como un medio para llenar vacíos de evidencia debido a la necesidad de evidencia a largo plazo, que presentan muchos MMHH.
   - La duración de los estudios para EERR, que a menudo son crónicas y/o tienen una aparición lenta de síntomas, puede estar limitada por la viabilidad, el coste o el riesgo de abandono.

5. **Calidad de datos**
   - Los RWD se encuentran en registros, seguros médicos, historia clínica electrónica y otras fuentes, que pueden contener información incompleta.
   - Este tipo de datos a menudo se recopilan por un motivo y se reutilizan para otro.
   - La falta de los datos completos puede requerir la vinculación entre fuentes inconexas.
   - Los problemas de calidad de los datos pueden provocar sesgos en la información.

6. **Cuestiones prácticas con los requisitos de generación de evidencia (esquemas CED y MEA)**
   - Actualmente no existen estándares globales para el uso de RWE por parte de los pagadores.
   - Puede resultar difícil alinear las funciones y los incentivos de las distintas partes interesadas.
   - Los esquemas de acceso temprano como los MEA (acuerdos de acceso gestionados) y los CED (cobertura con desarrollo de evidencia) pueden ser difíciles de implementar para EERR debido a importantes desafíos metodológicos.

7. **Generalización y reproducibilidad**
   - Las cuestiones prácticas entre distintas jurisdicciones pueden diferir considerablemente dificultando la aplicación de RWE en la toma de decisiones de forma ubicua.
   - Estudios y costes adicionales serán necesarios si la RWE no es generalizable.

Con todos los desafíos descritos en mente, los autores presentan una lista de sugerencias a considerar en el desarrollo de estudios RWE para evaluar la efectividad comparativa en el contexto de una EERR con el fin de determinar el precio y la cobertura. Resaltan que no todas las sugerencias pueden seguirse en todos los casos, pero pueden ser una buena guía para reducir las preocupaciones de pagadores y AETS.

1. Ser claro sobre el uso previsto de la evidencia.
2. Decidir las consideraciones de diseño del estudio a la luz del propósito del estudio.
3. Considerar la duración total del estudio RWE.
4. Identificar resultados apropiados y considerar la viabilidad de la medición.
5. Considerar cómo se reclutarán los pacientes para el estudio.
6. Reconocer y dar cuenta de las principales fuentes de sesgo.
7. Determinar los métodos estadísticos para ajustar el sesgo.
8. Determinar cómo se monitorizará la calidad de los datos.
9. Evaluar la viabilidad general del estudio.
10. Garantizar la alineación de los roles e incentivos de las partes interesadas.

Comentario

Las decisiones sobre evaluación de tecnologías sanitarias son complejas y están en continua evolución. Además, los nuevos tratamientos para EERR suelen aprobarse de forma rápida mediante esquemas de aprobación acelerada, lo que genera todavía más incertidumbre sobre la evidencia clínica y el impacto presupuestario en el momento de la entrada en el mercado. El uso de RWE, incluida la cobertura temprana con desarrollo de evidencia, podría respaldar las decisiones de las AETS a la hora de autorizar la comercialización y el reembolso de medicamentos huérfanos. Sin embargo, la recopilación y el uso de RWE plantea desafíos sustanciales, que se agravan más si cabe, cuando se consideran en el contexto de los tratamientos para EERR.

En el artículo revisado quedan claros estos desafíos metodológicos que surgen en el desarrollo y utilización de RWE tanto de forma prospectiva como retrospectiva para la toma de decisiones en la incorporación de medicamentos, en particular para EERR. Parece que va a ser clave centrar la atención en el diseño y análisis del estudio, incluida la selección y el reclutamiento de pacientes, el ajuste apropiado para factores de confusión y otras fuentes de sesgo, la selección de variables de resultados y la monitorización de la calidad de los datos, para que la RWE pueda sumar en el proceso de toma de decisiones.

La RWE, todavía con poca presencia en estos procesos regulatorios, se volverá más relevante y frecuente a medida que se desarrollen terapias celulares y genéticas para EERR que son difíciles de evaluar por medios tradicionales y a medida que los tomadores de decisiones se vuelvan más receptivos a los datos de vida real en este ámbito. La RWE puede permitir un acceso más temprano a los tratamientos, brindar información sobre la practicidad o las brechas clínicas que los ECA pueden pasar por alto e identificar poblaciones de pacientes específicas para las cuales un tratamiento es más beneficioso. Sin embargo, será necesario que investigadores, fabricantes, AETS y pagadores garanticen que se siguen principios científicos rigurosos y apropiados al utilizar RWE como parte de la toma de decisiones autorización, precio y financiación para armonizar y garantizar el acceso a los medicamentos huérfanos.