

## El nuevo Reglamento europeo sobre evaluación de tecnologías sanitarias. Consideraciones para los CEIm

Dra. Aránzazu Sancho López. Médico Especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

### El Reglamento europeo sobre evaluación de tecnologías sanitarias

En diciembre de 2021 se adoptó el nuevo Reglamento del Parlamento y el Consejo sobre evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) - *Regulation on Health Technology Assessment (HTA)*.<sup>1</sup> El Reglamento establece normas para que las tecnologías sanitarias más innovadoras, tales como medicamentos, determinados dispositivos, equipos médicos y sistemas de prevención y tratamiento, sean más accesibles para los ciudadanos de la Unión Europea. La nueva normativa establece, a su vez, diferentes mecanismos dirigidos a hacer un uso más eficiente de los recursos propios de la UE, evitando duplicidades y reforzando la calidad y transparencia en el proceso de evaluación de tecnologías.

El nuevo Reglamento propone un marco de trabajo conjunto y permanente entre las Agencias de Tecnologías Sanitarias de los Estados miembro, que está dirigido a unificar los procedimientos, trabajar en evaluaciones clínicas conjuntas y únicas para la Unión Europea (UE), promover las consultas científicas unificadas, mejorar la identificación de las tecnologías sanitarias emergentes, y favorecer los mecanismos de cooperación voluntaria.

El Reglamento entró en vigor en enero de 2022 y será aplicable en enero de 2025, momento a partir del cual se hará efectivo el trabajo conjunto de evaluaciones clínicas y consultas científicas que establece la Regulación. Durante los próximos 3 años los Estados miembro deberán trabajar en la preparación e implementación escalonada de las medidas y procedimientos necesarios para su funcionamiento efectivo, la más inmediata de las cuales es la constitución de un Grupo de Coordinación con representantes de los Estados miembro a mediados de 2022 y sus grupos de trabajo. También establecerá una red colaborativa de agentes interesados, entre los que se contará con asociaciones científicas y de pacientes, y elaborará guías sobre la metodología aplicable en los diversos procedimientos regulatorios. A su vez, este periodo de 3 años permitirá a los Estados miembro adaptar su legislación y sus procesos a los requisitos que establece la nueva Regulación europea.

### La evaluación del valor terapéutico de los medicamentos innovadores

La ETS tiene como objeto determinar la eficacia relativa de las tecnologías sanitarias apoyándose en datos o pruebas, para ayudar a las autoridades competentes de los Estados miembro en sus decisiones sobre la asignación de recursos presupuestarios en el ámbito de la salud. Una correcta evaluación puede contribuir a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios de los Estados miembro, en la medida en que ésta fomentaría el uso de la innovación que proporcione los mejores resultados para los pacientes.<sup>2,3</sup>

El valor terapéutico añadido (VTA) puede definirse como la aportación incremental de la tecnología sanitaria, en comparación con el tratamiento estándar, en eficacia, seguridad, y todos los posibles efectos positivos sobre la salud (calidad de vida), bienestar de los pacientes (comodidad y preferencias del paciente) y uso de otros recursos sanitarios o sociales.<sup>4</sup> El establecimiento del VTA es el primer pilar

sobre el que se deberán asentar las evaluaciones posteriores, económicas y otras, que conjuntamente sustentarán la decisión final de financiación y fijación de precio de dicha tecnología en el SNS.

En el caso concreto de los medicamentos innovadores, cada Estado miembro tiene establecido su propio proceso y metodología, más o menos desarrollados y estandarizados, de evaluación del valor terapéutico relativo del medicamento destinada a apoyar las decisiones nacionales de reembolso y fijación de precio. En España, el proceso de fijación de precio y reembolso incorporó a partir de 2013 un informe de evaluación de la efectividad y seguridad comparadas conocido como Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT), a los que posteriormente se sumaban los informes económicos pertinentes.<sup>5</sup> En el año 2020, el Ministerio y las Comunidades Autónomas propusieron una modificación de los IPT<sup>6</sup> que si bien distingue entre una evaluación terapéutica y una evaluación económica, cuya coordinación queda asignada a la “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y a la “Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia” respectivamente, consagra la publicación de ambas integradas en un único informe público, lo que ha motivado críticas sobre una posible falta de garantías de independencia en la evaluación terapéutica.<sup>7,8</sup>

Por otro lado, a pesar del alto nivel de acuerdo alcanzado en los criterios necesarios para establecer el balance beneficio-riesgo de los medicamentos en la UE, numerosos estudios han constatado que éste dista mucho de ser el caso en lo relativo a las evaluaciones y decisiones posteriores que recaen sobre el medicamento.<sup>9,10</sup> De hecho, se ha observado la existencia de evaluaciones paralelas sobre el valor terapéutico del medicamento por varios Estados miembro, así como importantes divergencias nacionales en los procesos y la metodología de evaluación aplicadas, lo que determina duplicidades y variación en los resultados, con divergencias en la decisión final de reembolso y en los tiempos de acceso a los medicamentos en nuestro entorno europeo.<sup>11</sup>

Aunque la decisión de financiación y la fijación de precio de los medicamentos es una competencia exclusivamente nacional, en la cual el contexto sanitario y económico concreto puede justificar decisiones divergentes entre los Estados miembro, esto difícilmente justifica las divergencias encontradas en la evaluación del valor terapéutico añadido o relativo de los medicamentos, pues éste se basa únicamente en consideraciones clínicas y no de carácter económico.

En este contexto parece razonable y es bienvenida esta iniciativa comunitaria dirigida a evitar duplicidades y unificar criterios y procedimientos para la evaluación clínica del valor terapéutico añadido de los medicamentos innovadores (entre otras tecnologías sanitarias), en línea con el modelo comunitario existente y consolidado de evaluación centralizada (EMA) del beneficio-riesgo de los medicamentos.

Cabe resaltar que el Reglamento no implica la desaparición de las evaluaciones nacionales y la decisión final de precio y reembolso seguirá siendo competencia exclusiva de los Estados miembro. Sin embargo, el Reglamento deja claro que los Estados miembros deben prestar la “debida atención” al informe de evaluación clínica conjunta cuando lleven a cabo una evaluación nacional sobre la tecnología sanitaria en cuestión y exige que éstos proporcionarán información sobre cómo la han tomado en cuenta en sus procesos nacionales. Por ello, es esperable que de forma progresiva se tienda a una evaluación única comunitaria en lo que respecta al establecimiento del valor clínico o efectividad y seguridad relativas de los medicamentos, y otras tecnologías sanitarias.

### **El impacto de esta regulación en la investigación clínica. Consideraciones para los CEIm**

La evaluación del valor terapéutico añadido o valor clínico del medicamento es el paso posterior en el acceso de los medicamentos al mercado tras la decisión de las Agencias Reguladoras de la UE, o la Comi-

sión Europea, de autorización de comercialización. La evaluación del valor terapéutico se sustenta en los mismos datos científicos, procedentes principalmente de los ensayos clínicos que apoyan la autorización de comercialización, para establecer la efectividad y seguridad relativas del medicamento con relación a los tratamientos (o tecnologías) existentes.

El regulador interviene de forma regular en el plan de desarrollo clínico y en el diseño de los estudios que formarán parte del dossier de registro de los nuevos medicamentos. Esta intervención se hace, por un lado, mediante la publicación de guías científicas que establecen los requisitos para la demostración de eficacia y seguridad del medicamento en una determinada condición clínica tal y como los entiende el regulador a nivel europeo en el momento de su elaboración y, por otro, a través del procedimiento centralizado o nacional de asesoramiento científico a las compañías y/o investigadores, cuando éstos así lo solicitan. Esta intervención favorece que los ensayos clínicos se diseñen para dar respuesta a las cuestiones que necesita el regulador para su toma de decisión sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento y, en su caso, la autorización de comercialización.<sup>12,13,14</sup>

Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) tienen experiencia en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos elaborados por los promotores siguiendo las directrices y/o el asesoramiento recibido por parte de los reguladores. Los miembros de los CEIm no son ajenos a esta intervención y han sabido adaptarse a estos requisitos, entendiendo su cometido y garantizando que estos no chocan con los principios éticos de la investigación.

Además, en los últimos años el entorno regulador ha sufrido importantes cambios debidos, fundamentalmente, al uso creciente de las herramientas disponibles para facilitar el acceso precoz a los medicamentos innovadores dirigidos al tratamiento de necesidades médicas no cubiertas. Esto ha determinado una mayor utilización de nuevos diseños de estudios que permiten interrupciones prematuras y/o adaptaciones múltiples, al aumento de autorizaciones condicionales sobre la base de evidencia preliminar e incompleta, sujetas a la generación de evidencia adicional una vez el medicamento está disponible comercialmente, etc. Los CEIm han sabido igualmente adaptarse a este nuevo contexto regulador y su impacto en la investigación.

El nuevo Reglamento comunitario sobre evaluación de tecnologías sanitarias, entre las iniciativas o evaluaciones comunitarias, establece la posibilidad de llevar a cabo consultas científicas conjuntas con los desarrolladores de tecnologías sanitarias sobre sus planes de desarrollo para una determinada tecnología concreta. Su objetivo es que el plan de desarrollo incluya los estudios y/o investigaciones que den respuesta a los requisitos y cuestiones necesarias para, en su momento, evaluar el valor clínico de la tecnología sanitaria en cuestión. En el caso concreto de los medicamentos, esta consultoría científica puede hacerse en paralelo con la asesoría reguladora, con intercambio de información, pero garantizando que se mantienen las competencias entre el Grupo de Coordinación y el regulador europeo (Agencia Europea de Medicamentos).

Esto implica una mayor intervención en todos los aspectos pertinentes del diseño de los ensayos clínicos o de la investigación clínica, incluidos los comparadores, las intervenciones, los resultados en la salud y las poblaciones de estudio, que forman parte del desarrollo del medicamento o cualquier otra tecnología sanitaria. Está previsto que las consultas científicas afecten, de modo prioritario, a medicamentos y productos sanitarios que cubran necesidades médicas no cubiertas, al primero de un nuevo grupo o clase, medicamentos con especial repercusión para los pacientes, la salud pública o los sistemas de asistencia sanitaria, medicamentos con una dimensión transfronteriza importante, un valor añadido importante a escala de la UE o medicamentos dirigidos a cubrir las prioridades de investigación clínica acordadas en la UE.

Aunque el nuevo Reglamento sea aplicable formalmente en el 2025, es esperable que en los próximos años se empiecen a ver cambios de forma progresiva. Los CEIm deben conocer y prepararse para esta nueva situación. Al igual que han sabido adaptarse a la intervención reguladora, tendrán que prepararse para los cambios que sobre la investigación clínica con medicamentos podrían derivarse de la intervención de los nuevos actores implicados, en particular la incorporación de requisitos específicos por parte de los evaluadores de tecnologías sanitarias de los Estados miembro.

Es esperable, además, que los cambios regulatorios en productos sanitarios<sup>15,16</sup> tengan un impacto en la investigación clínica con productos sanitarios, en particular los clasificados como de riesgo superior, pues estarán sujetos a asesoramiento y/o evaluaciones conjuntas de acuerdo con el nuevo Reglamento. Asimismo, es también previsible un aumento de la investigación clínica con productos sanitarios para diagnóstico in vitro, con la que los CEIm están menos familiarizados, con un aumento de estudios clínicos para validar los procedimientos diagnósticos en paralelo a la investigación con medicamentos o como estudios independientes que habrá que aprender a juzgar.

Los CEIm deben colaborar con las iniciativas de las agencias reguladoras y los promotores dirigidas a facilitar y asegurar que la investigación clínica que sustenta la evaluación de tecnologías se haga de una forma rigurosa, en una población lo más representativa posible de la población diana que podría beneficiarse de ese nuevo medicamento o tecnología sanitaria, y centrada en dar respuesta a las cuestiones necesarias para los diferentes decisores. Pero a su vez, los CEIm deben velar porque esto no implique la incorporación indiscriminada de evaluaciones y procedimientos de escasa o dudosa relevancia en los ensayos, en la medida en que esto determina una sobrecarga injustificada para los investigadores y los sujetos participantes en la investigación.

Cualquier cambio debe servir a los CEIm para revisar y mejorar su funcionamiento, para retirar o abandonar aquellas prácticas con un valor superfluo, así como actualizar sus competencias allí donde determine el destino cambiante de la investigación clínica.

## REFERENCIAS

1. Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2021 sobre evaluación de las tecnologías sanitaria. Acceso en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32021R2282>
2. Lavis JN, Wilson MG, Grimshaw JM, Haynes RB, Ouimet M, Raina P, Gruen RL, Graham ID. Supporting the use of health technology assessments in policy making about health systems. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Oct;26(4):405-14. doi: 10.1017/S026646231000108X. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20923592
3. European Parliament. Policy Department A: Economic and Scientific Policy. Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. IP/A/ENVI/2014-17, PE 542.219 EN. June 2015
4. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 59-70
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Web]. Julio 2013. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf?x74012>
6. Ministerio de Sanidad. Plan de acción para la Consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los Medicamentos en el SNS. Accesible en <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacologia/IPT/home.htm> (acceso 23 /06/2021)
7. Puig L, Carrascosa JM, Notario J, Belinchón I, en nombre del Grupo de Psoriasis de la AEDV. Informes de posicionamiento terapéutico: utilidad y transparencia. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2020; 111 (1): 697-704. ISSN 0001-7310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.006>
8. García V, Corbalán L, Baquero S, García-Esquinas E, Sacristán JA. Informes de posicionamiento terapéutico: experiencia en España en el periodo 2013-2019, *Atención Primaria* 2020; 52 (10): 697-704. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.02.012>
9. Martinalbo J, Bowen D, Camarero J, Chapelin M, Démolis P, Foggi P, Jonsson B, Llinares J, Moreau A, O'Connor D, Oliveira J, Vamvakas S, Pignatti F. Early market access of cancer drugs in the EU. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):96-105. doi: 10.1093/annonc/mdv506. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487583
10. Wilking N, Bucsecs A, Kandolf Sekulovic L, Kobelt G, Laslop A, Makaroff L, Roediger A, Zielinski C. Achieving equal and timely access to innovative anticancer drugs in the European Union (EU): summary of a multidisciplinary CECOG-driven roundtable discussion with a focus on Eastern and South-Eastern EU countries. *ESMO Open*. 2019 Nov 13;4(6):e000550. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000550. PMID: 31798977; PMCID: PMC6863652
11. Boucaud-Maitre D, Berdaï D, Salvo F. Added Therapeutic Value of Medicinal Products for French and German Health Technology Assessment Organizations: A Systematic Comparison. *Value Health*. 2021 Mar;24(3):346-352. doi: 10.1016/j.jval.2020.10.020. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33641768
12. EMA Scientific Guidelines. Acceso en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>
13. EMA Scientific Advice. Acceso en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
14. AEMPS: Asesoramiento científico. Acceso en: [https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/regmedicamentos/industria\\_regmedicamentos\\_asesoriascientificas/](https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/regmedicamentos/industria_regmedicamentos_asesoriascientificas/)
15. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo. Acceso en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/es/LSU/?uri=CELEX:32017R0745>
16. Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo. Acceso en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

**Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital**

Lilly



Menarini



Novartis



Sanofi Aventis