

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS Y ENFERMEDADES MINORITARIAS: REGULACIÓN, LOGROS, INICIATIVAS Y CONTROVERSIAS

Manel Fontanet Sacristán y Josep Maria Guiu Segura

Área del Medicamento. Servei Català de la Salut (CatSalut)

Resumen

Los medicamentos huérfanos son aquellos destinados al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de una enfermedad minoritaria. En la Unión Europea (UE) se consideran enfermedades minoritarias o raras todas aquellas que presentan una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes.

La regulación europea sobre productos medicinales huérfanos (Reglamento [CE] núm. 141/2000), prevé una serie de incentivos para aquellos medicamentos huérfanos que obtengan la designación de huérfano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para facilitar su proceso de desarrollo.

Desde el año 2000 hasta finales de 2016, hasta 1.860 medicamentos han sido designados como huérfanos por la EMA, y de estos 129 han acabado obteniendo la autorización de comercialización, poniendo de manifiesto el estímulo positivo conseguido con la regulación específica.

No se puede obviar la controversia en relación a los medicamentos huérfanos derivada de su elevado precio, junto con la menor calidad de la evidencia científica conseguida como consecuencia de las propias peculiaridades que presentan las enfermedades minoritarias. En este sentido, las medidas desarrolladas por el Servicio Catalán de la Salud a través del Programa de armonización farmacoterapéutica y la búsqueda de modelos de financiación innovadores, buscan mejorar la equidad en el acceso a este tipo de medicamentos y favorecer la sostenibilidad del sistema de salud, respectivamente.

Finalmente, cabe destacar el impulso observado en la instauración de modelos de atención integral para los pacientes afectados por enfermedades minoritarias, como así lo demuestran la creación de la Comisión Asesora de Enfermedades Minoritarias (CAMM) en el seno del Departamento de Salud, la formación de múltiples comisiones de enfermedades minoritarias en la red de hospitales públicos de Cataluña y el despliegue de la Red de Unidades de Experiencia Clínica (XUEC, por sus siglas en catalán).

Palabras clave: medicamento huérfano, regulación, acceso a los medicamentos.

Medicamentos huérfanos y enfermedades minoritarias

Los medicamentos huérfanos son todos aquellos productos medicinales destinados al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades minoritarias. En la Unión Europea, se consideran enfermedades minoritarias todas aquellas enfermedades que presentan una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes¹.

Sin embargo, hay que tener en consideración que en otros ámbitos geográficos donde las enfermedades minoritarias también están definidas desde un punto de vista regulatorio, el límite de prevalencia que establece qué patologías se consideran minoritarias cambia entre unas y otras regulaciones. Así pues, en los Estados Unidos de América, Japón, Australia o Canadá, entre otros, la prevalencia que delimita el concepto de enfermedad minoritaria puede variar² (tabla 1).

Tabla 1.**Regulación y definición de enfermedad minoritaria en diferentes áreas geográficas o regiones (adaptado de Franco P, 2013)²**

Región	Legislación sobre medicamentos huérfanos	Límite de prevalencia para una enfermedad minoritaria	Número máximo de pacientes afectados
OMS		6,5-10 / 10.000	N / A
Europa	Regulación (CE) núm. 141/2000	5 / 10.000	Inferior a 251.250
Estados Unidos de América	Orphan Drug Act de enero de 1983	6,4 / 10.000	Inferior a 200.000
Japón	Ley 145-10 de agosto de 1960 (revisada en 1993)	3,9 / 10.000	Inferior a 50.000
Australia	Therapeutic Goods Act de 1989 (revisada en 1997)	1 / 10.000	Inferior a 2.000
Canadá	Sin legislación específica	1 / 10.000	Inferior a 3.300

En relación al número total de enfermedades minoritarias existentes, se estima que hay entre 6.000 y 8.000 enfermedades minoritarias diferentes. Este hecho conlleva que, a pesar de que cada una de ellas individualmente afecte a un reducido número de pacientes, el número total de pacientes afectados por enfermedades minoritarias sea muy significativo. Así pues, se calcula que alrededor de 27-36 millones de personas en Europa podrían estar afectadas por una enfermedad minoritaria³. En cuanto a los recursos de información disponible para el conocimiento de las diferentes enfermedades minoritarias y los medicamentos huérfanos, destacan los portales web de Orphanet (www.orpha.net) o el de la organización americana de pacientes NORD (<https://rarediseases.org>), a través de los cuales se puede obtener amplia información de muchas de estas enfermedades.

Entre las características de las enfermedades minoritarias destacan: el alto porcentaje de condiciones de origen genético, la frecuente afectación en población pediátrica, la implicación de cualquier órgano o sistema del organismo y la gravedad de las patologías, que son siempre amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes⁴. Todos estos rasgos hacen que las enfermedades minoritarias supongan un importante reto para el sistema sanitario, por lo que requieren un abordaje multidisciplinar para su manejo.

Generalmente, el desarrollo de medicamentos es un proceso complejo, largo, arriesgado y económicamente costoso. Estas dificultades intrínsecas del desarrollo de fármacos se ven incrementadas en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades minoritarias. Así pues, a las barreras tradicionales, se añaden otras, como el menor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la falta de modelos preclínicos específicos, el infradiagnóstico, el reducido número de expertos clínicos o la dificultad en realizar ensayos clínicos por el reducido tamaño muestral o la falta de variables clínicas validadas⁵. Todo ello sin olvidar que, en caso de obtener la autorización de comercialización, el volumen de mercado para un medicamento huérfano será reducido (hasta un máximo de 251.250 pacientes en la UE).

Regulación europea de los medicamentos huérfanos

En este contexto de dificultades, históricamente la industria farmacéutica había mostrado un menor interés en el desarrollo de medicamentos huérfanos en las condiciones de mercado tradicionales. Por este motivo, y siguiendo el ejemplo llevado a cabo por la Food and Drug Administration en Estados Unidos de América con el Orphan Drug Act^{6,7}, la Comisión Europea publicó en 2000 la regulación europea específica sobre medicamentos huérfanos (Reglamento [CE] núm. 141/2000)¹, para favorecer que los pacientes afectados por enfermedades minoritarias pudieran disponer de tratamientos para sus patologías⁸.

Mediante esta regulación se creó, en el seno de la EMA, el Comité de Productos Medicinales Huérfanos (COMP, por sus siglas en inglés). Además, la regulación incluyó el derecho a poder recibir una serie de incentivos destinados a estimular la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos, como también modificar las condiciones de mercado convencionales para favorecer el retorno de la inversión realizada por los promotores de medicamentos para condiciones poco prevalentes⁹.

En este aspecto, el COMP tiene el mandato de evaluar las solicitudes de designación de medicamento huérfano (orphan designation, en nomenclatura inglesa) en base a unos criterios establecidos (tabla 2). Sólo aquellos medicamentos que reciban opinión positiva del COMP y, en consecuencia, se les otorgue la designación de huérfano, tendrán derecho a recibir los incentivos previstos en la regulación (tabla 3). En esta cuestión, hay que recordar que la designación de medicamento huérfano puede ser solicitada por cualquier empresa, entidad, organismo o persona individual establecida jurídicamente en la UE, y que este procedimiento es libre de coste. Así pues, la designación de medicamento huérfano se ha convertido en una figura regulatoria de la que no sólo se puede beneficiar la industria farmacéutica, sino también grupos de investigación públicos e independientes que pueden encontrar en este campo un área de crecimiento.

Tabla 2. Criterios para la designación de medicamento huérfano

Medicamento destinado al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes que afectan a no más de 5 de cada 10.000 personas en la Unión Europea cuando la solicitud se realiza (criterio de prevalencia).

Medicamento destinado al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes y que sin incentivos es improbable que la comercialización del medicamento en la Comunidad Europea genere suficiente retorno para justificar la inversión necesaria (criterio de insuficiente retorno de la inversión).

Que no exista un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la Comunidad Europea (criterio de método no satisfactorio).

Que en caso de existir un método, que el medicamento suponga un beneficio significativo para aquellos afectados por la condición (criterio de beneficio significativo).

Tabla 3. Incentivos otorgados a los medicamentos con designación huérfano de la EMA

Protocolo Assistance/Scientific Advice: acceso al asesoramiento científico de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
Reducción/exención de las tasas para la obtención de la autorización de comercialización de medicamentos huérfanos designados por la EMA.
Exclusividad de mercado durante 10 años: confiere protección contra posibles fármacos "similares" autorizables en la UE para la misma indicación terapéutica.
Incentivos nacionales en los diferentes países de la UE, incluyendo estrategias de apoyo a la I + D + I y políticas de acceso a tales medicamentos por los sistemas nacionales de salud.
Prioridad en programas de investigación comunitarios en el marco de la agenda Horizonte 2020 de la Comisión Europea.

Hay que tener en consideración que la designación de medicamento huérfano únicamente reconoce el derecho de poder recibir los incentivos que prevé la regulación mencionada, y que para la autorización de medicamentos huérfanos también es necesaria una opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) otorgada en base a la demostración de una relación beneficio-riesgo favorable en que se ha evaluado la eficacia, seguridad y calidad del fármaco.

Desde la publicación de la regulación europea en el año 2000 hasta el mes de febrero de 2017, se han concedido 1.860 designaciones de medicamentos huérfanos, lo cual supone un 72% de las solicitudes recibidas. Esta casuística pone de manifiesto, por un lado, que el espíritu de la regulación es facilitar y abrir la puerta a la investigación de medicamentos para enfermedades minoritarias y no restringir el acceso a los incentivos que recoge la regulación europea. Por otro lado, de estos medicamentos designados, 129 han sido autorizados y, por tanto, han facilitado que pacientes que hasta el momento no disponían de medicamentos vieran ampliadas sus opciones de tratamiento¹⁰ (tabla 4).

En relación con los 129 medicamentos huérfanos autorizados en la Unión Europea hasta el mes de febrero de 2017, destaca el elevado porcentaje de medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores (45%), seguido en menor medida por la autorización de medicamentos para el sistema digestivo y metabolismo (19%) (tabla 5).

Acceso a los medicamentos huérfanos

A pesar del aumento progresivo del número de medicamentos huérfanos autorizados, uno de los principales elementos de conflicto con el que se encuentran los enfermos son las dificultades en el acceso a los tratamientos como consecuencia de la incertidumbre, a menudo existente, de su efectividad y del elevado coste que tienen estos medicamentos huérfanos.

Por un lado, la baja prevalencia de las enfermedades dificulta el desarrollo de ensayos clínicos y, frecuentemente, conlleva que la evidencia científica disponible para este tipo de medicamentos sea poco robusta. Así pues, se ha observado que los ensayos clínicos de los medicamentos huérfanos autorizados presentan

menor fortaleza en lo que hace referencia al número de estudios confirmatorios, tamaño de la muestra, aleatorización, enmascaramiento, utilización de comparadores o variables principales de estudio, en relación con los ensayos clínicos realizados por medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades más prevalentes¹¹⁻¹⁴.

Además, el coste que los medicamentos huérfanos acaban teniendo es muy elevado para compensar el reducido volumen de mercado existente para cada uno de estos medicamentos. En este aspecto, hay estudios que corroboran que el precio de estos medicamentos es inversamente proporcional a la prevalencia de las enfermedades para las que están indicados (figura 1)^{15, 16}.

Teniendo en cuenta ambos factores, la mayor incertidumbre en cuanto a la evidencia clínica generada con los medicamentos huérfanos junto al elevado coste que presentan estos tratamientos, la relación coste-eficacia de los tratamientos farmacológicos huérfanos es fruto de controversia¹⁷⁻¹⁹. Sobre este punto, han sido propuestas diferentes iniciativas para ayudar a determinar el valor añadido de los medicamentos huérfanos, como por ejemplo, el uso de metodologías de análisis de decisión multicriterio (MCDA, por sus siglas en inglés), entre otras^{20, 21}. El MCDA es una aplicación de métodos analíticos que permiten la consideración explícita e integración holística de los múltiples criterios que proporcionan valor a un fármaco, con el objetivo de apoyar la toma de decisiones.

Finalmente, hay que tener presente que a pesar de que el número de pacientes afectados por una enfermedad minoritaria es pequeño, la progresiva autorización de medicamentos huérfanos, junto con el elevado coste de estos tratamientos, han provocado que el gasto en medicamentos huérfanos en Cataluña se sitúe alrededor del 5% del gasto farmacéutico total (datos de 2016 del CatSalut). Este impactante presupuestario está en concordancia con los datos publicados en otros países europeos²²⁻²⁴ y supone un importante reto que los sistemas de salud deben gestionar, afrontando importantes dilemas éticos^{25, 26}, entre los que se encuentra el hecho de que un pequeño número de pacientes representan un elevado consumo de recursos sanitarios. La relación de los 10 medicamentos huérfanos con mayor número de pacientes tratados se encuentra descrita en la tabla 6 (datos del CatSalut).

Tabla 4. Número de solicitudes para designación, opiniones positivas y medicamentos huérfanos autorizados (abril 2000-febrero 2017)

	Solicitudes valoradas	Opiniones positivas (designaciones)	Solicitudes retiradas	Opiniones negativas	Medicamentos huérfanos autorizados
Total	2.734	1.860 (72%)	706 (27%)	23 (1%)	129

Tabla 5. Lista de medicamentos con designación huérfano de la EMA (ODD) en el momento de la autorización de comercialización, clasificados en función del ATC.

ATC	Medicamento huérfano	Principio activo	Indicación
A (Sistema digestivo y metabolismo)	Aldurazyme	Laronidasa	Mucopolisacaridosis tipo I
	Carbaglu	Ácido carglúmico	Errores innatos en metabolismo aminoacídico (hiperamoniemia)
	Cerdelga	Eliglustat	Enfermedad de Gaucher
	Cystadane	Betaína anhidra	Homocistinuria
	Elaprase	Idursulfasa	Mucopolisacaridosis tipo II
	Fabrazyme	Agalsidasa beta	Enfermedad de Fabry
	Galafold	Migalastat	Enfermedad de Fabry
	Kanuma	Sebelipasa alfa	Errores innatos en metabolismo lipídico (déficit lipasa ácida lisosomal)
	Kolbam	Ácido cólico	Errores innatos en metabolismo de ácidos biliares
	Kuvan	Sapropterina	Fenilcetonuria
	Myozyme	Alglucosidasa alfa	Enfermedad de Pompe
	Naglazyme	Galsulfasa	Mucopolisacaridosis tipo VI
	Ocaliva	Ácido obeticólico	Colangitis biliar primaria
	Orfadin	Nitisinona	Tirosinemia
	Orphacol	Ácido cólico	Errores innatos en metabolismo de ácidos biliares
	Procysbi	Mercaptamina	Cistinosis
	Ravicti	Glicerol fenilbutirato	Trastornos del ciclo de la urea
	Replagal	Agalsidasa alfa	Enfermedad de Fabry
	Revestive	Teduglutida	Síndromes de malabsorción
	Strensiq	Asfotasa alfa	Hipofosfatasa
Vimizim	Elosulfasa	Mucopolisacaridosis tipo IV	
Vpriv	Velaglucerasa alfa	Enfermedad de Gaucher	
Wilzin	Zinc	Enfermedad de Wilson	
Zavesca	Miglustat	Enfermedad de Gaucher. Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	
B (Sangre y órganos hematopoyéticos)	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Hemofilia B
	Coagadex	Factor X de coagulación humano	Déficit de factor X
	Defitelio	Defibrotida	Enfermedad hepática venooclusiva
	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Hemofilia B
	Nplate	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Revolade	Eltrombopag	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Ventavis	Iloprost	Hipertensión arterial pulmonar
C (Sistema cardiovascular)	Adempas	Riociguat	Hipertensión arterial pulmonar. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
	Firazyr	Icatibant	Angioedema hereditario
	Glybera	Alipogen tiparvovec	Hiperlipoproteinemia tipo I
	Opsumit	Macitentan	Hipertensión arterial pulmonar
	Pedea	Ibuprofeno	Ductus arteriosus persistente
	Thelin	Sitaxentán	Hipertensión arterial pulmonar
	Tracleer	Bosentan	Hipertensión arterial pulmonar. Esclerodermia Sistémica
	Volibris	Ambrisentan	Hipertensión arterial pulmonar
D (Dermatológicos)	Nexobrid	Bromelaína	Desbridamiento quemados
	Scenesse	Afamelanotida	Protoporfiria eritropoyética
G (Aparato genitourinario y hormonas sexuales)	Revatio	Sildenafil	Hipertensión arterial pulmonar
H (Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulina)	Increlex	Mecasermina	Déficit primario grave del factor de crecimiento Insulínico tipo 1
	Plenadren	Hidrocortisona	Insuficiencia suprarrenal
	Signifor	Pasireotida	Acromegalia. Enfermedad de Cushing
	Somavert	Pegvisomant	Acromegalia
J (Antiinfecciosos para uso sistémico)	Cayston	Aztreonam	Fibrosis quística
	Cresemba	Isavuconazole	Aspergilosis. Mucormicosis
	Deltyba	Delamanid	Tuberculosis multirresistente
	Granupas (Previously Para-aminosalicylic acid Luca-ne)	Ácido para-aminosalicílico	Tuberculosis multirresistente
	Ketoconazol HRA	Ketoconazol	Síndrome de Cushing

	Sirturo	Bedaquilina	Tuberculosis multirresistente
	Tobi Podhaler	Tobramicina	Fibrosis quística
L (antineoplásicos y agentes inmunomoduladores)	Adcetris	Brentuximab	Linfoma Hodgkin. Linfoma anaplásico de células grandes
	Afinitor	Everolimus	Carcinoma de células renales
	Arzerra	Ofatumumab	Leucemia linfocítica crónica
	Atriance	Nelarabina	Leucemia linfoblástica aguda de células T. Linfoma linfoblástico de células T
	Blinicyto	Blinatumomab	Leucemia linfoblástica aguda de precursores B
	Bosulif	Bosutinib	Leucemia mieloide crónica
	Busilvex	Busulfan	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
	Ceplene	Histamina dihidroclorur	Leucemia mieloide aguda
	Cometriq	Cabozantinib	Carcinoma de tiroides
	Cyramza	Ramucirumab	Cáncer gástrico
	Dacogen	Decitabina	Leucemia mieloide aguda
	Darzalex	Daratumumab	Mieloma múltiple
	Esbriet	Pirfenidona	Fibrosis pulmonar idiopática
	Evoltra	Clofarabina	Leucemia linfoblástica aguda
	Farydak	Panobinostat	Mieloma múltiple
	Gazyvaro	Obinutuzumab	Leucemia linfática crónica. Linfoma folicular
	Gliolan	Ácido 5-aminolevulínico	Glioma
	Glivec	Imatinib	Leucemia mieloide crónica. Leucemia linfoblástica aguda. Síndromes mielodisplásicos / mieloproliferativos. Síndrome hipereosinofílico. GIST. Dermatofibrosarcoma protuberans
	Iclusig	Ponatinib	Leucemia mieloide crónica. Leucemia linfoblástica aguda
	Ilaris	Canakinumab	Síndromes periódicas asociadas a criopirina
	Imbruvica	Ibrutinib	Linfoma de células del manto. Leucemia linfática crónica. Macroglobulinemia de Waldenström
	Imnovid (Previously Pomalidomida Celgene)	Pomalidomida	Mieloma múltiple
	Jakavi	Ruxolitinib	Mielofibrosis. Policitemia vera
	Kyprolis	Carfilzomib	Mieloma múltiple
	Lartruvo	Olaratumab	Sarcoma de tejidos blandos
	Lenvima	Lenvatinib	Carcinoma de tiroides
	Litak	Cladribina	Leucemia de células pilosas
	Lynparza	Olaparib	Cáncer de ovario
	Lysodren	Mitotano	Carcinoma suprarrenal
	Mepact	Mifamurtida	Osteosarcoma
	Mozobil	Plerixafor	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
	Nexavar	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular. Carcinoma de células renales. Carcinoma de tiroides
	Ninlaro	Ixazomib	Mieloma múltiple
	Ofev	Nintedanib	Fibrosis pulmonar idiopática
	Onivyde	Irinotecán hidrocloreuro	Carcinoma de páncreas
	Onsenal	Celecoxib	Poliposis adenomatosa familiar
	Photobarr	Porfímero sódico	Esófago de Barrett
	Revlimid	Lenalidomida	Mieloma múltiple. Síndromes mielodisplásicos. Linfoma de células del manto
	Rilonacept Regeneron (previously Arcalyst)	Rilonacept	Síndromes periódicas asociadas a criopirina
	Siklos	Hidroxycarbamida	Anemia drepanocítica
	Soliris	Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna. Síndrome hemolítico urémico atípico
	Sprycel	Dasatinib	Leucemia mieloide crónica. Leucemia linfoblástica aguda
	Strimvelis	Fracción celular autóloga enriquecida con células CD34 +, que contiene células CD34 + transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de adenosina-desaminasa (ADA) humana de las células madre / progenitoras hematopoyéticas humanas (CD34 +)	Inmunodeficiencia combinada grave asociada a déficit de adenosina-desaminasa
	Sutent	Sunitinib	GIST. Carcinoma de células renales. Tumores neuroendocrinos pancreáticos

	Sylvant	Siltuximab	Enfermedad de Castleman
	Tasigna	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica
	Tepadina	Tiotepa	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
	Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmedion)	Talidomida	Mieloma múltiple
	Torisel	Temsirolimus	Carcinoma de células renales. Linfoma de células del manto
	Trisenox	Trióxido de arsénico	Leucemia promielocítica aguda
	Unituxin	Dinutuximab	Neuroblastoma
	Venclyxto	Venetoclax	Leucemia linfocítica crónica
	Vidaza	Azacitidina	Síndromes mielodisplásicos. Leucemia mielomonocítica crónica. Leucemia mieloide aguda
	Votubia	Everolimus	Esclerosis tuberosa
	Xagrid	Anagrelida	Trombocitemia esencial
	Xaluprine (Previously Mercaptopurine Nova Laboratories)	6-mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda
	Yondelis	Trabectedina	Sarcoma de tejidos blandos. Cáncer de ovario
	Zalmoxis	Células T alogénicas modificadas genéticamente con un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ L-NGFR) humano y la timidina quinasa del virus del herpes simple I (HSV-TK Mut2)	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
M (Sistema musculoesquelético)	Translarna	Ataluréen	Distrofia muscular de Duchenne
N (Sistema nervioso)	Diacomit	Estiripentol	Epilepsia mioclónica grave de la infancia
	Firdapse (Previously Zenas)	Amifampridina	Síndrome miasténica de Lambert-Eaton
	Hetlioz	Tasimelteon	Trastorno ciclo sueño-vigilia en personas ciegas
	Inovelon	Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut
	Peyona (Previously Nymusa)	Cafeína	Apnea del prematuro
	Prialt	Ziconotida	Dolor grave crónico
	Raxone	Idebenona	Neuropatía óptica hereditaria de Leber
	Vyndaqel	Tafamidís	Amiloidosis transtiretina
	Wakix	Pitolisant	Narcolepsia
	Xyrem	Oxibato sódico	Narcolepsia
R (Sistema respiratorio)	Bronchitol	Manitol	Fibrosis quística
	Kalydeco	Ivacaftor	Fibrosis quística
S (Órganos de los sentidos)	Cystadrops	Mercaptamina	Cistinosis
	Holoclar	Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas ex vivo, entre las que se encuentran células madre	Déficit de células madre limbares
V (Varios)	Exjade	Deferasirox	Sobrecarga férrica
	Savene	Dexrazoxano	Extravasación de antraciclina
	SomaKit TOC	Edotreotida	Diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Programa de armonización farmacoterapéutica del Servei Català de la Salut

Conociendo que una de las principales y potenciales debilidades del sistema público de salud son las posibles inequidades en el acceso a las intervenciones terapéuticas para los pacientes, el Servei Català de la Salut inició en 2010 el desarrollo del Programa de armonización farmacoterapéutica.

La evaluación y la armonización farmacoterapéutica tienen como finalidad asegurar la equidad del acceso a los medicamentos en el ámbito del sistema sanitario integral de utilización pública de Cataluña (SISCAT) y pivota fundamentalmente sobre tres ejes:

1. La evaluación del valor clínico añadido que aportan los medicamentos. Para establecer el valor clínico de los medicamentos se siguen criterios de eficiencia y seguridad, y de acuerdo con esta evaluación, en su caso, se establece el perfil de pacientes candidatos a beneficiarse del tratamiento. Adicionalmente, uno de los elementos clave del proceso de evaluación es la definición de los objetivos terapéuticos que se esperan para un tratamiento farmacológico concreto y los criterios de retirada en caso de que no alcancen estos objetivos. En este sentido, la información sobre el perfil de pacientes candidatos a realizar tratamiento, las pruebas de seguimiento recomendadas y los criterios de retirada se encuentran publicados en la web del CatSalut para cada uno de los medicamentos que han sido evaluados.²⁷

Tabla 6. Lista de los 10 medicamentos huérfanos con mayor número de pacientes tratados en 2015 en Cataluña (datos del CatSalut)

Imatinib
Sildenafil
Bosentán
Lenalidomida
Sorafenib
Azacitidina
Sunitinib
Dasatinib
Nilotinib

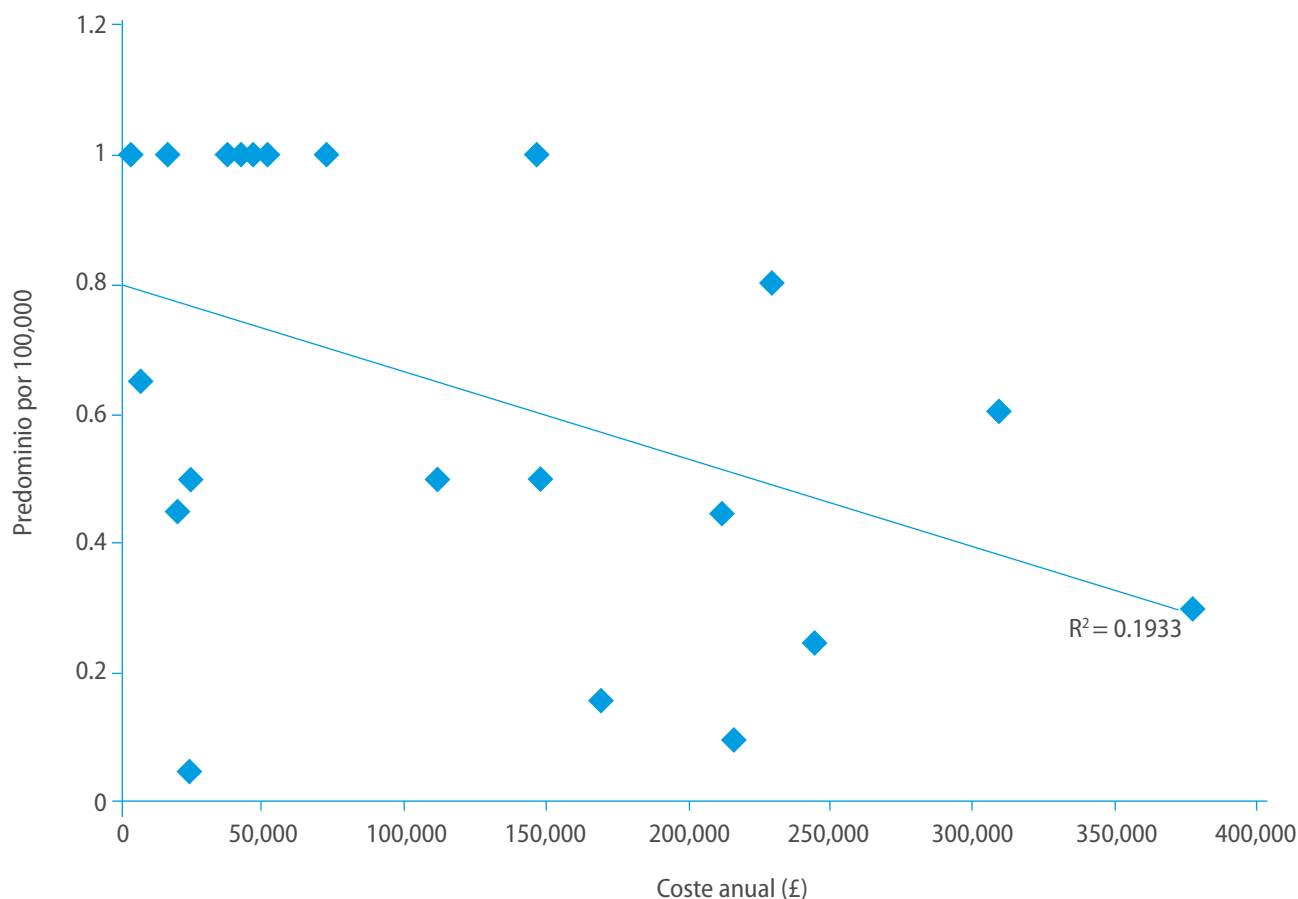
2. El seguimiento y la evaluación de los resultados en salud proporcionados por los tratamientos farmacológicos. El seguimiento de la utilización de los medicamentos evaluados por el Programa de armonización farmacoterapéutica en la práctica clínica real se realiza mediante el Registro de Pacientes y Tratamientos del CatSalut (RPT), donde se evalúan los resultados en salud observados en la práctica clínica y se analiza la adherencia a las recomendaciones realizadas por el Programa. El seguimiento de los resultados en salud con-

seguidos con los medicamentos se perfila como un elemento clave para la mejora continua y revisión de los criterios acordados en función de los resultados de efectividad observados en la práctica clínica diaria y se pueden comparar con los de los ensayo clínicos publicados.²⁸

3. La gestión de los modelos de pago y financiación de los medicamentos a cargo del Servei Català de la Salut. Mediante la evaluación farmacoeconómica y el análisis del impacto presupuestario de los medicamentos se buscan las posibles fórmulas de financiación más adecuadas en cada caso, a fin de preservar la sostenibilidad económica del sistema sanitario, con el fin de garantizar la equidad de acceso de los pacientes.

A pesar de que el Programa de armonización farmacoterapéutica evalúa todo tipo de medicamentos, la evaluación y la armonización de criterios de utilización de medicamentos huérfanos se han convertido esenciales, especialmente si tenemos en consideración, tal como se ha mencionado previamente, que el nivel de evidencia para este tipo de fármacos a menudo es poco robusto y que el coste de los tratamientos por paciente es especialmente elevado. También cabe destacar que, en los últimos años, el Programa de armonización farmacoterapéutica ha impulsado la inclusión de la figura del representante de pacientes en el seno de los comités con el fin de incorporar su voz y visión en los procedimientos de evaluación de medicamentos. Actualmente, varios comités del Programa tienen como miembros de pleno derecho representantes de pacientes.

Figura 1. Precio de los medicamentos huérfanos en función de la prevalencia de la enfermedad para la que están indicados (adaptado de Onakpoya IJ et al, 2015)¹⁵



Gestión del acceso a los medicamentos huérfanos en el ámbito del SISCAT

Como resultado del proceso de evaluación y armonización farmacoterapéutica, la gestión del acceso a los medicamentos huérfanos y tratamientos de alta complejidad (TAC) trata de favorecer un acceso equitativo a tratamientos farmacológicos en el ámbito de las enfermedades minoritarias, así como de reducir la variabilidad no justificada en el uso de los medicamentos en los diferentes centros sanitarios y de perseguir la equidad en los resultados.

Los comités del Programa de armonización farmacoterapéutica recomiendan o no el uso de los fármacos evaluados en función del resultado de la evaluación, al mismo tiempo definen los criterios y las condiciones para la adecuación de la indicación y los requerimientos de utilización de cada medicamento en el ámbito del SISCAT.

En este sentido, ante la posibilidad de prescripción de un medicamento de alta complejidad, sería adecuado consultar en la web del CatSalut si el medicamento en cuestión ha sido objeto de evaluación por el Programa de armonización. En caso positivo, se debería corroborar si el paciente en cuestión cumple los criterios consensuados de utilización del fármaco. Asimismo, hay que recordar que la evaluación del Programa de armonización farmacoterapéutica también establece las recomendaciones de seguimiento, los objetivos terapéuticos esperados y los criterios de discontinuación de los medicamentos como consecuencia del incumplimiento de los objetivos preestablecidos o por motivos de seguridad.

Todos aquellos inicios de tratamiento, así como los seguimientos clínicos de acuerdo con la periodicidad establecida en el dictamen del medicamento, se tendrán que notificar en el Registro de pacientes y tratamientos del CatSalut (RPT) (<https://salut.gencat.cat/pls/gsa/gsapk030.portal>). Así pues, para aquellos fármacos recomendados posteriormente a la verificación de los criterios clínicos, tras el correspondiente registro en el RPT se podrán iniciar. Adicionalmente, para aquellos fármacos considerados de autorización individual, posteriormente al registro habrá que esperar a la decisión del grupo de expertos clínicos designados por el CatSalut para poder iniciar el tratamiento.

La Instrucción 01/2011 del CatSalut define, entre otros, el proceso de acreditación de las condiciones de provisión y financiación por el CatSalut, y establece para los medicamentos hospitalarios de dispensación ambulatoria (MHDA), en caso de estar recomendados, una verificación de los criterios clínicos de los pacientes, de acuerdo con el registro o una autorización individualizada, en el que un comité de expertos ad hoc valora las solicitudes y las autoriza individualmente, en determinadas enfermedades ultrahuerfanos (actualmente, hay establecidos los grupos de enfermedades lisosomales, tratamiento con eculizumab y tratamiento de la fibrosis quística con ivacaftor).

Modelos de financiación en medicamentos huérfanos: el papel de los esquemas de pago por resultados (EPR)

El CatSalut ha puesto en marcha diferentes medidas para mejorar la eficiencia en la compra de medicamentos, como el pago por resultados en forma de acuerdos de riesgo compartido entre diferentes hospitales y las empresas farmacéuticas, el establecimiento de tarifas farmacológicas o el desarrollo de instrumentos para optimizar la compra mancomunada de medicamentos hospitalarios. Uno de los retos para los medicamentos huérfanos será la implementación de esquemas de pago por resultados en un futuro próximo.

El Plan de Salud 2011-2015 ya incorporaba como uno de sus objetivos estratégicos un nuevo instrumento de contratación de la atención sanitaria más enfocado a resultados en salud. En el ámbito farmacoterapéutico, este instrumento se traslada al modelo de los esquemas de pago por resultados, que pretende consolidarse con el Plan de Salud desde 2016 hasta 2020. Este nuevo modelo pretende ayudar a gestionar algunas de las incertidumbres de los nuevos medicamentos (eficiencia, seguridad, impacto presupuestario y/o relación coste-efectividad) y distribuir los riesgos entre los diferentes agentes del sistema (Sistema Nacional de Salud, los proveedores y profesionales, y las compañías farmacéuticas), al tiempo que promueve la eficiencia y maximiza los resultados en salud.

Dada la gran heterogeneidad existente en los criterios de aplicación los EPR, la no existencia de guías publicadas en Europa y con el objetivo de disponer de una metodología que defina los criterios y las líneas básicas para el establecimiento de los EPR en Cataluña, el CatSalut encargó y coordinó la elaboración de la Guía para la definición de los criterios de aplicación de los EPR en el ámbito farmacoterapéutico en Cataluña²⁹.

A pesar de que hoy en día hay pocas experiencias en el desarrollo de esquemas de pago por resultados con medicamentos huérfanos, en muchos casos se cumplen los requisitos para utilizar este modelo de financiación: son tecnologías de elevado impacto presupuestario, existe incertidumbre respecto a resultados, el reducido número de pacientes hace que la carga administrativa de la evaluación de los resultados sea asumible, los resultados obtenidos pueden hacer cambiar decisiones de tratamiento y en la mayoría de casos la evaluación de la respuesta es factible en el tiempo.³⁰

Comisiones de enfermedades minoritarias hospitalarias

En noviembre de 2008, el Parlamento de Cataluña aprobó una resolución sobre la adopción de medidas relativas a las necesidades de las personas afectadas por enfermedades raras. Posteriormente, en 2009 el Departament de Salut creó la Comisión Asesora de las Enfermedades Minoritarias (CAMM), para definir, entre otros aspectos, un modelo de atención a las enfermedades minoritarias y su implantación en el territorio. En el ámbito hospitalario, de acuerdo con el modelo definido por el Departament de Salut, también se crearon comisiones de enfermedades minoritarias hospitalarias, con el objetivo de coordinar un programa de atención integral de los pacientes en el centro (garantizando el diagnóstico, la valoración, el seguimiento y el tratamiento multidisciplinar e integral -asistencial, psicológico y consejo genético- de los afectados y sus familias), así como establecer una red de expertos o referentes en enfermedades minoritarias, que pudieran integrarse en otras redes catalanas, estatales o internacionales.

Desarrollo de la red de unidades de experiencia clínica

Finalmente, uno de los elementos que se espera que en un futuro ayude a mejorar la eficiencia en la utilización de medicamentos es la creación de la red de unidades de experiencia clínica (XUEC) que el CatSalut está planificando en su modelo de desarrollo de atención sanitaria para los pacientes afectados por enfermedades minoritarias. La función principal de estas unidades es hacer el diagnóstico clínico y el plan de atención, que incluye la estrategia terapéutica y de seguimiento de la persona afectada por una enfermedad minoritaria. Además, facilita el proceso de transferencia del conocimiento, de la innovación y de la accesibilidad a los protocolos clínicos en los hospitales de referencia territorial y los profesionales de la red de atención especializada y de atención primaria. En esta línea, también permitirán consolidar, aglutinar y aumentar el grado de conocimiento sobre tratamientos farmacológicos en un marco colaborativo y una utilización racional de los medicamentos huérfanos en el contexto de una atención integral a los pacientes.

Bibliografía

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Internet]. Disponible a: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
2. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013 Feb;18(3-4):163-72.
3. European Medicines Agency Website [Internet]. [consultat el 10 de març de 2017]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
4. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47(1):83-93.
5. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet (London, England)*. 2008 Jun 14;371(9629):2051-5.
6. Orphan Drug Act. Public Law No 97-414. United States of America; 1983.
7. Haffner ME, Maher PD. The impact of the Orphan Drug Act on drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2006 Nov;1(6):521-4.
8. Torrent-Farnell J, Morros R. The EU challenges on the designation of orphan medicinal products. *Pharm Policy Law*. 2001;3:19-30.
9. Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines, Westermark K, Holm BB, Söderholm M, Llinares-García J, Rivière F et al. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 May;10(5):341-9. 10.
10. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation - 22 February 2017 [Internet]. 2017. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000201.jsp&mid=WC0b01ac0580028e78
11. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):488-96.
12. Orfali M, Feldman L, Bhattacharjee V, Harkins P, Kadam S, Lo C, et al. Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):262-4.
13. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):170.
14. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320-6.
15. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open*. 2015 Jun 24;5(6):e007199.
16. Simoons S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2011 Jun 17 [consultat el 17 de juliol de 2014];6(1):42.
17. Simoons S, Picavet E, Doooms M, Cassiman D, Morel T. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(1):1-3. 18.
18. Picavet E, Cassiman D, Simoons S. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Jun;40(3):304-7.
19. Schlender M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *J Comp Eff Res*. 2014 Jul;3(4):399-422.
20. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoons S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Jan;7(1):74.
21. Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):53. 22.
22. Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F, Antonov K. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:22.
23. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):62. 24.
24. Kanters T a, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:154.
25. Rosenberg-Yunger ZRS, Daar AS, Thorsteinsdóttir H, Martin DK. Priority setting for orphan drugs: an international comparison. *Health Policy*. 2011 Apr;100(1):25-34.
26. Kinney J. Health disparities: Exploring the ethics of orphan drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 ;71(9):692-3.
27. CatSalut. Avaluació i harmonització farmacoterapèutica [Internet]. [consultat el 10 de març de 2017]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>
28. Hollak CEM, Biegstraaten M, Levi M, Hagendijk R. Post-authorisation assessment of orphan drugs. *Lancet [Internet]*. 2015 Nov;386(10007):1940-1.
29. Segú Tolsa, JL; Puig Junoy, J; Espinosa Tomé C. Guia per a la definició de criteris d'aplicació d'esquemes de pagament per resultats (EPR) en l'àmbit farmacoterapèutic (Acords de risc compartit) [Internet]. Barcelona: Servei Català de la Salut (CatSalut); 2014. 66 p. 30.
30. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos? *Farm Hosp*. 2012;36(6):455-63.

Conclusiones

Los medicamentos huérfanos son aquellos productos medicinales destinados al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades minoritarias. Estos medicamentos tienen ciertas controversias asociadas, por un lado la menor calidad de la evidencia científica generada como consecuencia de las propias características de las enfermedades minoritarias, y por otro lado el elevado precio otorgado a los medicamentos huérfanos para compensar el reducido tamaño de mercado. Esto ha generado importantes incertidumbres en relación a la determinación del valor clínico añadido de estos medicamentos y su eficiencia dentro de los sistemas de salud.

Para garantizar un acceso equitativo a los pacientes, los Servei Català de la Salut dispone del Programa de armonización farmacoterapèutica, que establece el valor clínico de los medicamentos y el perfil de pacientes candidatos a recibir los medicamentos. Además, también se llevan a cabo medidas relativas a la financiación de medicamentos para enfermedades ultra-raras. Asimismo, también se está explorando la aplicación de modelos de financiación innovadores, como los esquemas de pago por resultados, hasta ahora aplicados para enfermedades más prevalentes. Finalmente, destacar la implantación de iniciativas puestas en marcha en Cataluña para proporcionar una atención integral a los pacientes con enfermedades raras.

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

Nuevos informes y dictámenes

- *Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2*. Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de la atención primaria y comunitaria del Servei Català de la Salut. N. 1/2017.
- *Ezetimiba / simvastatina*: Tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo.
- *Umeclidini*: tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes adultos.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- *Índice de calidad de la prescripción farmacéutica (IQF), 2017*. Servei Català de la Salut.
- *Uso de fármacos off-label y efectos adversos. Opioides y lumbalgia. Opioides “débiles”: menos riesgo que la morfina? Vareniclina: precaución con la dosis y las reacciones neuropsiquiátricas*. Àmbit de Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut.

Seguridad en el uso de medicamentos

- *Alertas de seguridad de fármacos. Newsletter 33 (abril 2017)*. Centro de Información de Medicamentos de Cataluña.

Fecha de redacción: **Marzo 2017**

En el próximo número: **Medicamentos y caídas**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrudejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Roser Martínez

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

