

resumen

Objetivo: explicar qué son los medicamentos huérfanos, sus particularidades en cuanto a su regulación, investigación y farmacoeconomía y exponer las controversias. **Métodos:** consulta en los sitios web de organismos oficiales y búsqueda en Pubmed de artículos de revisión sobre los medicamentos huérfanos en general (actualizado a 13/05/2015). **Resultados:** son medicamentos para enfermedades raras u otras enfermedades graves en los que no se espera que la comercialización genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para desarrollarlo. Se califican como tales por las agencias reguladoras como un paso previo a su desarrollo clínico y esto conlleva incentivos para el laboratorio. Su investigación tiene el problema del escaso número de pacientes por lo que se admiten diseños alternativos. Hay controversias sobre la calidad de la investigación, si las compañías farmacéuticas están abusando de la regulación para lanzar rápidamente medicamentos a precios excesivos, si se está tergiversando la definición de enfermedad rara y si la condición de huérfano debería tenerse en cuenta en la evaluación farmacoeconómica. Desde los sistemas de salud se intenta abordar los problemas mediante la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico y la negociación de contratos de riesgo compartido con las compañías farmacéuticas. **Conclusiones:** los estímulos para el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras son positivos, pero deben dirigirse hacia donde sean más necesarios. Dada su dificultad, la investigación de medicamentos huérfanos debe hacerse con la máxima calidad. Debe revisarse el sistema de financiación de los medicamentos huérfanos para hacerlo sostenible y que el acceso sea equitativo. Palabras clave: medicamentos huérfanos, enfermedades raras.

Medicamentos huérfanos: regulación y controversias

JAVIER GARJÓN PARRA
Farmacéutico. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O



ACCESO ABIERTO

Introducción

En los últimos tiempos está habiendo un gran interés en las administraciones, las sociedades científicas y la sociedad en general acerca de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. El objetivo de este artículo es explicar el concepto de medicamento huérfano, señalar en qué se diferencian del resto de medicamentos en lo que se refiere a la regulación, la investigación y la farmacoeconomía, y exponer algunas controversias que han surgido sobre el tema.

Para ello se han consultado los sitios web de organismos oficiales (cuadro 1) y se han buscado en PubMed artículos de revisión sobre los medicamentos huérfanos en general (fecha de última búsqueda 13/05/2015).

No es el objetivo de este artículo la evaluación de la aportación terapéutica de medicamentos huérfanos concretos.

Definición de "medicamento huérfano"

Se definen como fármacos que no serían desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas pero que responden a necesidades de salud pública¹.

En la Unión Europea, para designar un medicamento como huérfano se deben cumplir todos estos criterios²:

- 1 Que sea para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que amenace la vida o conlleve una incapacidad crónica.
- 2 Que la prevalencia de la enfermedad no sea mayor de 5/10.000 en la Unión Europea o resulte improbable que la comercialización del medicamento genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para desarrollarlo.
- 3 Que no exista ninguna terapia satisfactoria autorizada para dicha afección o, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección. Esta definición conlleva ciertos puntos que deben ser tenidos en cuenta:
 - La consideración de "medicamento huérfano" es una calificación oficial, otorgada por las autoridades.

- El criterio diferenciador de un medicamento huérfano es de tipo comercial: no se espera que los ingresos resultantes de la comercialización compensen los costes.
- La designación de un medicamento como huérfano no nos informa de su utilidad clínica.
- El criterio de que el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección muchas veces no es más que un desiderátum, ya que la designación de medicamento huérfano es anterior al desarrollo clínico.
- En realidad, son las indicaciones de un medicamento las que pueden considerarse como 'huérfanas', puesto que una sustancia desarrollada para el tratamiento de una enfermedad frecuente puede ser declarada huérfana en otra indicación. Por ejemplo, el sildenafil para la hipertensión pulmonar o la tobramicina inhalada para la fibrosis quística tienen categoría de huérfano. También, un principio activo puede tener varias designaciones de huérfano para diferentes enfermedades.

Aunque normalmente se asocia el concepto de medicamento huérfano al de enfermedad rara, no necesariamente es así. De hecho, la designación de medicamento huérfano se utiliza también para fomentar el desarrollo de fármacos para enfermedades desatendidas, como la malaria, desgraciadamente frecuentes fuera de los países desarrollados.

Regulación

Estados Unidos fue el primer país en el que se observó la necesidad de desarrollar una legislación al respecto. En 1983 se promulgó la Orphan Drugs Act. Se definió como "enfermedad rara" a las que afectasen a menos de 200.000 individuos en EEUU. Hoy en día, se traduciría en una prevalencia de 6,3/10.000 habitantes. Posteriormente se publicaron normas similares en Japón (1993) y en Australia (1997).

El 16 de diciembre de 1999 el Parlamento y el Consejo Europeos aprobaron el Reglamento 141/2000, con el objeto de establecer un procedimiento para declarar determinados medicamentos como huérfanos y establecer incentivos para fomentar su investigación, desarrollo

Cuadro 1. Sitios web de interés.

Orphanet, portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES
EMA. Orphan designation http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce
European Comision. Orphan medicinal products http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/index_en.htm
EMA. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30
FDA. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm

y comercialización². En adelante nos referiremos a la regulación europea que es similar a la estadounidense en muchos aspectos.

El titular de un medicamento puede solicitar la designación como huérfano cuando se cumplan los criterios señalados anteriormente. La decisión la toma la Comisión Europea a propuesta de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En diciembre de 2014 había 1103 designaciones de huérfano³. Sólo un pequeño porcentaje de los medicamentos designados huérfanos llegan finalmente a ser autorizados.

En la EMA se creó un comité específico para las designaciones de medicamentos huérfanos el Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) compuesto por un miembro de cada uno de los 28 estados miembros; tres representantes de organizaciones de pacientes nombrados por la Comisión Europea; tres nombrados por la Comisión Europea, propuestos por la EMA; uno por Islandia y uno por Noruega.

Para los promotores, la designación de un medicamento como huérfano conlleva importantes incentivos:

- Asistencia por parte de la EMA en la elaboración de protocolos de investigación.
- Tasas reducidas para las solicitudes.
- Acceso a financiación pública para la investigación.
- Exclusividad del mercado durante 10 años en caso de que se apruebe el medicamento. Sólo se aprobará otro medicamento huérfano similar para la misma indicación si aporta un beneficio considerable.
- Este periodo de exclusividad se alarga dos años más si con el medicamento se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA, independientemente de que, al final, se obtenga o no la indicación en niños.

Existe un formulario común para solicitar la designación de medicamento huérfano por parte de la EMA y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.

Hay que tener muy claro que la designación de un medicamento como huérfano es un paso preliminar antes de su desarrollo clínico. Por lo tanto, no garantiza su uso en la afección designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia y seguridad para la autorización de comercialización.

Para solicitar la autorización un medicamento huérfano se debe seguir el procedimiento centralizado, de manera que tiene efecto para toda la Unión Europea.

Si finalmente se consigue la autorización de comercialización, esta puede ser de tres tipos:

- **Normal.**
- **Condiciona**l: cuando los datos no son todavía completos. La compañía está obligada a la realización de estudios adicionales y la autorización se renueva anualmente

El 25% de los medicamentos nuevos en la Unión Europea son "huérfanos"

hasta que se hayan completado los estudios y, entonces, pasa a tener una autorización normal. Sólo se conceden para necesidades médicas insatisfechas con el objetivo de proporcionar un acceso temprano al medicamento.

- **Bajo circunstancias excepcionales:** cuando el solicitante pueda demostrar que no es posible suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento para el que se solicita la autorización. Suele estar motivado por la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el limitado conocimiento científico en el área de que se trate o por consideraciones éticas involucradas en la recopilación de esos datos. La información se revisa anualmente para reevaluar el balance beneficio-riesgo.

Cuando se concede la "autorización condicional", se prevé que en un tiempo relativamente breve se generen suficientes datos clínicos para conseguir una autorización normal. En el caso de las autorizaciones por "circunstancias excepcionales" no se espera que eso sea posible⁴. A fecha 22 de abril de 2015, de los 82 medicamentos huérfanos autorizados en Europa, 9 tenían una autorización condicional y 15 bajo circunstancias excepcionales.

Acceso al mercado

Una vez autorizado en la Unión Europea, hay un proceso de fijación de precios negociado entre el laboratorio y el Ministerio de Sanidad, tras lo cual se autoriza la comercialización del medicamento en España. En cuanto a las condiciones de prescripción y dispensación, normalmente los medicamentos huérfanos son de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario con dispensación hospitalaria. Solo tres son de diagnóstico hospitalario con dispensación en oficinas de farmacia.

Acceso en situaciones especiales

No todos los medicamentos se registran en todos los países. De los 82 medicamentos huérfanos autorizados en Europa, sólo 48 están comercializados en España. El acceso al resto debe gestionarse a través de los [Servicios de Medicamentos Extranjeros](#).

Para los medicamentos que todavía están en fase de investigación, la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (AEMPS) puede autorizar su uso antes de su comercialización en España. Ello se restringe a pacientes concretos sin una alternativa terapéutica disponible satisfactoria, que no forman parte de un ensayo clínico y que están en una situación clínica que no permite esperar a que finalice la investigación y los nuevos tratamientos se autoricen. El acceso a estos medicamentos puede hacerse de forma individualizada para un paciente o acogiéndose a una autorización temporal de uso por la AEMPS para un grupo de pacientes.

Retos con los medicamentos huérfanos

La regulación sobre medicamentos huérfanos inevitablemente se enfrenta al conflicto entre el acceso temprano a los nuevos medicamentos que puedan mejorar la salud de los pacientes y la evaluación rigurosa de los beneficios y riesgos.

Como se establece en la regulación europea, los pacientes que sufren afecciones poco frecuentes tienen derecho a medicamentos cuya calidad, seguridad y eficacia sean equivalentes a las de los medicamentos de que se benefician los demás pacientes. Por consiguiente, los medicamentos huérfanos deben seguir el procedimiento de evaluación habitual².

Investigación

La investigación de medicamentos para enfermedades raras tiene el problema inherente de que hay pocos pacientes para investigar. Una enfermedad puede ser rara por su baja incidencia, con lo que es muy difícil realizar un ensayo clínico de suficiente potencia. Otra posibilidad es que tenga una incidencia mayor pero corta supervivencia, en cuyo caso el ensayo clínico es más factible. También es cierto que los pacientes con enfermedades raras suelen estar identificados y forman asociaciones lo que facilita su reclutamiento y motivación para participar en ensayos clínicos. A la vista de las dificultades, aún sabiendo que el ensayo clínico aleatorizado clásico es el que proporciona mayor nivel de evidencia, la EMA no exige ningún diseño de investigación en concreto para autorizar un medicamento huérfano. De hecho, proporciona una guía sobre diseños alternativos y abordajes para sacar el máximo partido a la información de un número limitado de pacientes^{5,6}. Algunos de estos diseños son:

- **Aleatorización con emparejamiento o estratificación:** emparejando o estratificando a los sujetos por sus factores pronósticos se disminuye la variabilidad y así el tamaño muestral necesario.
- **Ensayos cruzados:** los mismos pacientes reciben el tratamiento y el control en diferentes secuencias. El tamaño muestral se reduce al actuar cada paciente como su propio control y al reducir la variabilidad debida a factores del sujeto.

La calidad de los estudios con medicamentos huérfanos es claramente mejorable

- **Ensayos adaptativos:** también llamados "apostar por el que va ganando". Consisten en ir evaluando los resultados y asignar más pacientes al grupo que mejores resultados obtiene para alcanzar más rápidamente la significación estadística.
- **Ensayos secuenciales:** se podrían llamar "irse cuando vas ganando" consisten en ir analizando los resultados y parar el ensayo cuando se alcanza una determinada significación estadística según una regla predeterminada. También se pueden introducir reglas de parada por futilidad (ineficacia).
- **Ensayos en un solo paciente:** un paciente recibe alternativamente en una secuencia aleatoria el tratamiento y el control y se evalúan los resultados de cada uno.
- **Ensayos con controles históricos:** administrar el tratamiento a todos los pacientes incluidos y comparar los resultados con los de pacientes que sufrieron la enfermedad y fueron seguidos en un tiempo anterior.

Todos estos diseños tienen sus inconvenientes: los "cruzados" y los de "un solo paciente" sólo sirven para evaluar respuestas que se produzcan en poco tiempo. Los "adaptativos" y "secuenciales" rompen el cegamiento por parte de los evaluadores, en general incrementan la complejidad de análisis y la probabilidad de obtener conclusiones espurias.

Para el análisis puede ser útil la utilización de métodos bayesianos que permiten incorporar información obtenida fuera del ensayo.

Si ya es difícil estudiar la eficacia de medicamentos para enfermedades raras, aún es más la seguridad. En el momento de la comercialización, seguramente va haber muy pocos datos para valorar su balance beneficio-riesgo, lo que hace imprescindible la existencia de programas de seguimiento postautorización.

Controversias

La investigación, ¿es un coladero?

Las dificultades en la investigación en medicamentos huérfanos y la presión para su pronta puesta en el mercado han llevado a la preocupación de si se han relajado demasiado los criterios para su aprobación.

En una revisión de los informes presentados entre 2002 y 2007 para la solicitud de financiación en Bélgica de 25 medicamentos huérfanos se encontraron diversas carencias. La duración de la mayoría de los estudios era demasiado corta para la historia natural de la enfermedad. Trece informes incluían ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales sólo tres tenían control activo a pesar de que, en la mayoría de los casos, había otros medicamentos que habían mostrado al menos una eficacia parcial para las enfermedades estudiadas.

Por ejemplo, el bosentan, sildenafilo y sitaxentan para la hipertensión pulmonar no se comparaban con epoprostenol. El informe del ibuprofeno para el ductus arterioso en prematuros no incluía ensayos frente a indometacina, diez veces más barata. El pegvisomant para la acromegalia no incluía ensayos frente a lanreotido u octetrotido.

En algunos casos, no se realizaron ensayos clínicos controlados a pesar de que el número de pacientes permitía haberlo hecho. Por ejemplo, para la anagrelida había datos de seis estudios no controlados que sumaban 1446 pacientes. Se apreció una falta de estudios adecuados de búsqueda de dosis, especialmente en enfermedades metabólicas donde los datos generados en niños pequeños se extrapolaban a adultos sin ajustar por la gravedad de la enfermedad. Frecuentemente se usaron variables subrogadas con poca evidencia de relación con resultados clínicamente relevantes. Había cosas sorprendentes como que la algalsidasa α para enfermedad de Fabry se aprobó basándose sólo en variables subrogadas mientras que la algalsidasa α , para la misma indicación, disponía de estudios con resultados clínicos⁷.

Una revisión de los ensayos clínicos principales de medicamentos para el cáncer registrados en EEUU entre 2004 y 2010 que comparaba los huérfanos con no huérfanos encontró que los ensayos de medicamentos huérfanos eran menos veces "doble ciego" (4% frente a 33%). También se observó que con mayor frecuencia su variable principal era "subrogada" (68% frente a 27%) y en menos ocasiones se evaluaba la "supervivencia" (8% frente a 27%)⁸.

Así mismo, en una revisión de los 108 ensayos principales de medicamentos huérfanos presentados a la EMA se encontraron diversos problemas metodológicos. Sólo en el 19% de los casos la variable principal era un resultado clínico. El 27% midió la calidad de vida y, de éstos, sólo en un tercio se demostró una mejoría de la misma. El 35% de los estudios no eran aleatorizados. El 41% no fueron ciegos sin motivo que lo justifique. El 32% no figuraban en los registros de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov o EUdraCT⁹.

En otra revisión de la calidad de la evidencia de los medicamentos huérfanos aprobados en Europa que usaba la metodología GRADE, se concluyó que era moderada en el 73% de casos, baja en el 22%, muy baja en el 5% y en ningún caso alta¹⁰.

Su elevado coste no siempre es justificable, máxime cuando gozan de importantes ayudas públicas

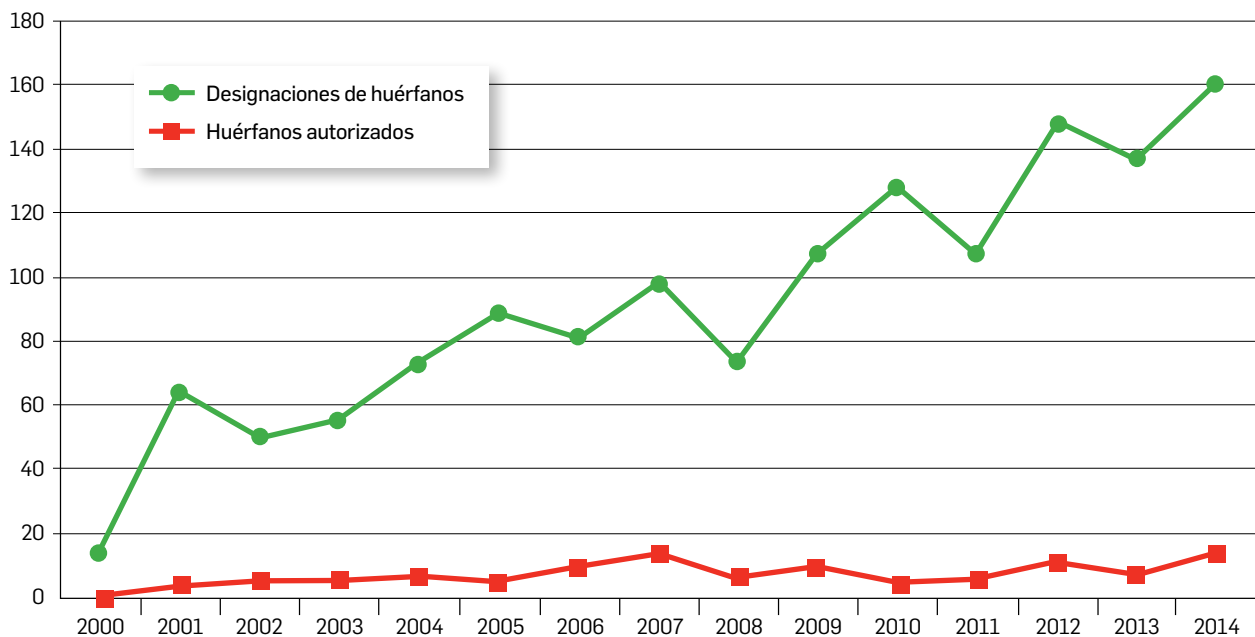
A pesar de que, por definición, los medicamentos huérfanos están destinados a patologías que amenacen la vida o conlleven discapacidad, frecuentemente en los ensayos clínicos se confía en variables subrogadas. Los problemas con el cegamiento o la aleatorización son muy preocupantes a la vista que la gran complejidad de los ensayos con medicamentos huérfanos los hace más vulnerables a los sesgos. La falta de registro previo de los ensayos impide conocer si se han producido desviaciones respecto al protocolo original y favorece el sesgo de publicación. Para abordar estos problemas, se ha desarrollado un cuestionario de evaluación de la evidencia de los medicamentos huérfanos¹¹.

Podría pensarse que, aunque los medicamentos huérfanos se aprueben con escasas evidencias, estas aumentarían con el tiempo. Sin embargo, no siempre es así. Por ejemplo, la algalsidasa para la enfermedad de Fabry obtuvo aprobación como huérfano en el 2000. Una revisión sistemática de 2012 no encontró pruebas robustas para recomendar su uso¹².

¿Estamos asistiendo a un aluvión de medicamentos huérfanos?

Se ha señalado que, a la vista de los incentivos para el desarrollo de huérfanos, los enormes precios que alcanzan y la dificultad de encontrar medicamentos que mejoren los resultados en enfermedades comunes, los medicamentos huérfanos están copando las solicitudes en las agencias reguladoras. En estos momentos, pueden estar sustituyendo a los fármacos dirigidos a poblaciones más amplias en las estrategias de las compañías farmacéuticas^{13,14}.

Como se aprecia en el gráfico 1, en la EMA ha habido un crecimiento sostenido en las designaciones de medicamentos huérfanos. El número de solicitudes alcanzó en 2014 el número record de 327. El número de autorizaciones de comercialización se ha mantenido en torno a diez por año.

Gráfico 1. Crecimiento sostenido en las designaciones de medicamentos huérfanos en la EMA.

Fuente: EMA, COMP.

¿Son siempre para enfermedades raras?

Indudablemente, los pacientes que sufren algunas afecciones poco comunes se están beneficiando del impulso dado al desarrollo de medicamentos huérfanos. Pero, por otro lado, se ha señalado que las compañías farmacéuticas pueden estar usando la estrategia del "salami" o excesiva estratificación de las enfermedades. Eso es que una enfermedad más común se divide en varios subtipos de forma que cada uno de ellos cumpla con el criterio de enfermedad rara¹⁵. Por ejemplo, el linfoma se ha dividido en docenas de subgrupos en función de la célula afectada. También cuando un fármaco se presenta con la indicación en pacientes que no responden a tratamiento previo puede ganar la categoría de huérfano¹³.

Más de la mitad de los medicamentos para el cáncer aprobados en EEUU son huérfanos⁸. Con esto, no es de extrañar que sólo la mitad de los medicamentos huérfanos autorizados en Europa sea para enfermedades raras de origen genético. Y eso no significa que no haya campos que desarrollar. Antes del 2012, sólo un cuarto de las enfermedades metabólicas de origen genético muy raras (prevalencia <1/100.000) tenían un medicamento con designación huérfana (ya no digamos autorizado) en la EMA o en la FDA¹⁶.

Se ha señalado que el desarrollo de medicamentos huérfanos se está concentrando en las áreas terapéuticas más lucrativas¹⁷.

¿Un modelo a seguir para otros medicamentos?

El escenario creado para los medicamentos huérfanos (incentivos públicos, aprobación rápida y salida al mercado con escasos datos sobre su balance riesgo-beneficio) puede haber abierto el camino para aplicarse a otros medicamentos como un modelo en el que se prioriza la innovación y el acceso temprano frente a las garantías de eficacia y seguridad.

En 2014, la EMA lanzó su programa piloto de licencia adaptativa, que es la rápida aprobación de un medicamento para una población de pacientes restringida sobre la base de pequeños estudios clínicos iniciales. A la primera aprobación le siguen adaptaciones progresivas de la autorización para ampliar el acceso al medicamento para una población más amplia en base a los datos recogidos de su uso en el mundo real y de estudios adicionales¹⁸.

El alto precio de los medicamentos huérfanos, ¿es justo?

Un gran problema con los medicamentos huérfanos es su exorbitante precio que puede dificultar su acceso por parte de los pacientes, socavar la sostenibilidad financiera del sistema sanitario y crear problemas de equidad respecto a otros pacientes con enfermedades igualmente graves^{17,19,20}. Se argumenta que el elevado precio de los medicamentos huérfanos se justifica por los elevados costes de investigación y desarrollo para un mercado reducido.

Sin embargo, hay críticas fundadas de que el sistema de precios esté funcionando de forma inadecuada^{15,17,19,21}. El coste de desarrollar un medicamento huérfano suele ser menor que el de otros para afecciones comunes^{17,21}. La propia rareza de la enfermedad y el hecho que el tratamiento de los pacientes se suele realizar en unos pocos centros de referencia hace que el realizar estudios con medicamentos huérfanos pueda ser más barato. Hay casos que llaman la atención. Por ejemplo, la 3,4-diaminopiridina se había utilizado durante más de 20 años, como fórmula magistral, en pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton con un coste de unos 1.000 €/paciente/año. Usando los datos recogidos a partir de este uso, se registró como medicamento huérfano. Su coste por paciente es de 50.000 €/año. Esto llevó a neurólogos y pediatras a publicar un carta abierta dirigida al primer ministro y al secretario de salud británicos solicitando acciones frente al elevado precio de los medicamentos huérfanos²².

En otros casos se produce lo que se denomina un "deslizamiento de indicaciones" (*indication creep*). Un medicamento huérfano va ampliando paulatinamente sus indicaciones, con lo que su mercado ya no es tan reducido. Por ejemplo, el imatinib fue registrado como huérfano para la leucemia mieloide crónica y posteriormente se fue aprobando para otras cinco enfermedades sin reducir el precio²³.

¿Estamos pagándolos dos veces?

Con los medicamentos huérfanos confluyen las ayudas públicas para su investigación con unos precios enormes que deben pagar los servicios de salud. Es indicativo el caso del ivacaftor, cuyo desarrollo se benefició de ayudas por valor de 75.000.000 US\$ de la Cystic Fibrosis Foundation y que cuesta 244.000 € por paciente/año¹⁹.

¿La tormenta perfecta?

Los grupos de pacientes afectados con enfermedades raras reclaman medicamentos para las mismas.

Las agencias desarrollan programas especiales que juegan a favor de una aprobación rápida de los medicamentos huérfanos, para que los pacientes tengan rápido acceso a los mismos.

Una vez aprobado, el medicamento adquiere una posición de monopolio que le permite fijar un precio muy elevado.

Los servicios de salud tienen poco margen de negociación. No pueden dejar de financiar el fármaco aunque su balance coste-beneficio sea cuestionable o haya dudas sobre su eficacia, ya que se les acusaría de insensibilidad ante el sufrimiento de los pacientes. Se trata de pacientes identificados, bien organizados y que tienen pocas alternativas^{17,24}.

A pesar de que, por definición, se espera que los huérfanos generen pocos ingresos, algunos medicamentos que se habían aprobado como huérfanos lograban en 2014 unas robustas ventas globales, por encima de los 1.000 millones de dólares (tabla 1) y los analistas del sector esperan que otros se les unan²⁵.

Las leyes y los incentivos que justificadamente van dirigidos a ayudar a las personas con enfermedades raras han tenido un efecto secundario no deseado: exorbitantes precios de los medicamentos. Las compañías farmacéuticas se han aprovechado de la situación existente y, en última instancia, de los pacientes y de los sistemas de salud. Es tiempo de corregir este error²⁶.

Evaluación económica

Hay un debate sobre si el análisis coste-utilidad de los medicamentos huérfanos debería seguir los mismos criterios que el del resto de medicamentos. Concretamente, si se deberían usar los mismos umbrales de coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para su financiación^{15,27}. Por ejemplo, 45.000 €/AVAC. El problema es que los medicamentos huérfanos frecuentemente sobrepasan estos umbrales.

Los partidarios de que no deberían aplicarse esos umbrales aducen la "regla del rescate", esto es, el imperativo para rescatar a individuos identificables en situaciones de peligro inmediato, con independencia del coste. Los contrarios a esta postura aducen que la regla del rescate no sirve para priorizar actuaciones a nivel general y que la rareza en sí no es un criterio, ya que los pacientes con enfermedades comunes, pero igualmente graves, tienen los mismos derechos^{15,20,27}.

Es discutible si la sociedad está dispuesta a pagar más por los medicamentos huérfanos. La evidencia sobre este tema es escasa. En algunos estudios realizados en Reino Unido, Canadá y Noruega, se ha encontrado que la población no considera la rareza de enfermedad per se un factor relevante, salvo en caso de enfermedades muy raras (cuadro 2)^{21,27}.

Se han propuesto diversos modelos de fijación de precios y de financiación de los medicamentos huérfanos. En algunos se tiene en cuenta aspectos como la rareza de la enfermedad (tabla 2)²³. Otros autores proponen que cuando los medicamentos huérfanos excedan los umbrales de coste-efectividad, para fijar los precios se tengan en cuenta los costes reales de producción y desarrollo²⁸.

La mejor propuesta a juicio del autor, desde el punto de vista de los servicios de salud, curiosamente salió del negociado de empresa e industria de la Comisión Europea. Solamente usa criterios de aportación terapéutica y de nivel evidencia (tabla 3)²⁹. En realidad, sería aplicable a todos los nuevos medicamentos, huérfanos o no.

Tabla 1. Medicamentos huérfanos con más ventas en 2014²⁵.

Principio activo	Nombre comercial	Indicaciones	Ventas globales (millones US\$)
Lenalomida	Revlimid	Mieloma múltiple Síndromes mielodisplásicos	4.980
Imatinib	Glivec	Leucemia mieloide crónica Tumores malignos del estroma gastrointestinal Dermatofibrosarcoma protuberans Leucemia linfoblástica aguda Síndrome hipereosinofílico y/o leucemia eosinofílica crónica Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos	4.695
Eculizumab	Soliris	Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndrome hemolítico urémico atípico	2.225
Bosentan	Tracleer	Hipertensión arterial pulmonar Esclerosis sistémica	1.649
Dasatinib	Sprycel	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda	1.520
Nilotinib	Tasigna	Leucemia mieloide crónica	1.511
Sunitinib	Sutent	Tumores malignos del estroma gastrointestinal Carcinoma de células renales metastático Tumores neuroendocrinos pancreáticos	1.183
Sorafenib	Nexavar	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de células renales Carcinoma diferenciado de tiroides	1.026

Cuadro 2. Criterios del Citizens Council del NICE británico.

<p>El órgano participativo Citizens Council del NICE británico, consideró que el sistema nacional de salud debería considerar umbrales mucho más altos para los denominados medicamentos "ultrahuérfanos" (para enfermedades con una prevalencia de 2/100.000 habitantes o menor), atendiendo a los siguientes criterios (por orden de importancia):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Gravedad de la enfermedad. · Que el tratamiento ofrezca una ganancia de salud, antes que la mera estabilización de la enfermedad. · Que la enfermedad represente un peligro para la vida del paciente.

Tabla 2. Una propuesta de criterios para la evaluación y fijación de precio de medicamentos huérfanos²³.

Criterios	Precio		
	€	€€	€€€
Rareza de la enfermedad	>3/10.000	1-3/10.000	<1/10.000
Investigación llevada a cabo	Revisión bibliográfica	Construida sobre el conocimiento previo	Se inició un programa de investigación
Incertidumbre sobre la efectividad	Datos no concluyentes	Variables subrogadas adecuadas	Resultados clínicos robustos
Complejidad de la fabricación	Baja	Moderada	Difícil (biológicos o galénica compleja)
Seguimiento requerido tras la comercialización	Poco	Para responder a alguna cuestión específica	Estudios de eficacia y seguridad
Gravedad de la enfermedad	Morbilidad adulto	Mortalidad, invalidez adulto	Mortalidad, invalidez desde infancia
Existencia de alternativas	Sí	Sí pero aporta importante mejora	No
Impacto sobre la salud	Bajo	Medio	Elevado
Única indicación de la molécula	No	Potencial para varias indicaciones	Sí

Tabla 3. Propuesta de evaluación transparente de medicamentos huérfanos²⁹.

Criterio	Bajo	Medio	Alto
Alternativas disponibles / necesidades no satisfechas, incluyendo opciones no farmacológicas.	Sí, la nueva medicina no cubre una necesidad insatisfecha.	Sí, pero sigue habiendo importante necesidad insatisfecha.	Ninguna alternativa salvo cuidados paliativos El nuevo medicamento cubre una importante necesidad insatisfecha.
Efectividad relativa, beneficio neto (mejoría clínica, calidad de vida, etc vs. efectos secundarios, impacto social, etc) respecto a alternativas, incluido no tratamiento.	Incremental	Importante	Curativo
Tasa de respuesta (basada en los mejores criterios clínicamente relevantes disponibles)	<30%	30-60%	>60%
Grado de certeza (documentación)	Prometedor pero no bien documentado.	Plausible	Inequívoco

Actualmente, no parecen estar usándose criterios estandarizados. Por ejemplo, los precios en el Reino Unido no parecen estar determinados por la rareza de la enfermedad ni por la efectividad del fármaco¹⁰.

También hay que reconocer que los sistemas de salud están gastando enormes cantidades de dinero en medicamentos para afecciones comunes que aportan poco o ningún beneficio adicional.

¿Cómo se están abordando los problemas?

El Ministerio de Sanidad publicó en 2009 y actualizó en 2014 la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, que incluía un apartado sobre los medicamentos huérfanos (cuadro 3)³⁰. Una muestra de las dificultades para la evaluación de tales estrategias es que en el informe de seguimiento de 2012 ninguno de los objetivos era valorable por falta de respuesta a los indicadores³¹.

Los informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pretenden establecer el grado de aportación terapéutica y las condiciones de utilización de los nuevos medicamentos y deberían ser especialmente útiles en el caso de los huérfanos. Hasta la fecha aproximadamente un cuarto de los IPT son de medicamentos huérfanos.

Otras instituciones de países de nuestro entorno que realizan IPT son el NICE británico, la HAS francesa y el IQWiG alemán. Tienen algunas diferencias con la situación en España. Las evaluaciones las realizan organismos diferentes de los encargados de la aprobación de medicamentos y pueden incorporar el coste-efectividad a sus evaluaciones mientras que en España éstas son previas a la fijación de precios.

Contratos de riesgo compartido

El elevado precio de los medicamentos huérfanos hace que hay quien proponga que son candidatos a los contratos de riesgo compartido que pueden hacerse a nivel nacional, regional o de centro. Estos se pueden definir como acuerdos entre el financiador y la industria sobre el impacto presupuestario de una nueva tecnología, habida cuenta de la incertidumbre sobre su valor. Pueden ser:

- **Sobre resultados financieros.** Por ejemplo, las rebajas de precio en función del volumen de consumo o el establecimiento de un techo de gasto en el Sistema Nacional de Salud y que el laboratorio devuelva lo que lo supere.
- **Sobre resultados clínicos.** En este caso se paga en función de los resultados obtenidos por los pacientes.

Los contratos de riesgo compartido no deben ser un medio para sortear un programa de investigación de un fármaco con datos pobres, ni un canal de introducción antes de su evaluación por las agencias, ni una estrategia para reducir coste/AVAC, ni ser usados si hay estrategias más coste-efectivas³².

Unas propuestas

Desde un taller internacional sobre medicamentos huérfanos celebrado en marzo de 2014, se elevaron las siguientes propuestas³³:

- 1 Un diagnóstico firme y una adherencia rigurosa a las indicaciones clínicas del fármaco son imperativos para los pacientes con una enfermedad rara. A este respecto, la prescripción de un nuevo y caro medicamento debe ser validada por un centro de referencia en el tratamiento de pacientes con esa enfermedad.
- 2 Debe haber disponible un registro basado en el diagnóstico, actualizado, con datos de alta calidad para cada enfermedad rara para que haya disponible un fármaco caro. Esto permitirá evaluar la eficacia del fármaco en un número mayor de pacientes que el usado para su aprobación, comparar el curso clínico de los pacientes que reciben el fármaco con los que no y proporcionar datos completos y no sesgados sobre los efectos adversos. Para ello, es esencial que el registro sea gestionado por un organismo independiente (ver cuadro 4).
- 3 El coste de los medicamentos huérfanos debe ser negociado sistemáticamente. Los costes de desarrollo de los medicamentos huérfanos deben estar documentados, el número de pacientes estimado y se debe permitir un margen razonable de lucro. El coste del fármaco se debe acordar sobre esta base. La Unión Europea, actuando de forma unificada, estaría en disposición de negociar el precio de los medicamentos huérfanos desde una posición de fuerza moral y económica.

Conclusiones

El estímulo del desarrollo de medicamentos para enfermedades raras es positivo.

Hay que asegurar que estos estímulos se dirigen hacia allá donde son más necesarios.

Precisamente por su dificultad, la investigación de medicamentos para enfermedades raras debe hacerse con los máximos estándares de calidad.

Debe revisarse el sistema de financiación de los medicamentos huérfanos para hacerlo sostenible y que el acceso sea equitativo.

Cuadro 3. Los medicamentos huérfanos en la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud³⁰.

<p>Objetivo 11</p> <p>Garantizar la accesibilidad en tiempo y forma de los medicamentos huérfanos necesarios para el tratamiento de las enfermedades raras en todo el territorio nacional.</p> <p>Recomendaciones</p> <p>11.1 Favorecer el uso adecuado de estrategias regulatorias de autorización (por ejemplo, la autorización condicionada) que no retrasen el acceso a los medicamentos huérfanos.</p> <p>11.2 Establecer, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, un sistema de seguimiento y evaluación adecuado sobre las propuestas de nuevos tratamientos autorizados para enfermedades raras.</p> <p>11.3 Favorecer los programas de acceso precoz antes de la autorización promoviendo un uso juicioso del uso compasivo de medicamentos en investigación que no compita y sean complementaria con el programa de investigación clínica y las estrategias regulatorias de autorización condicionada.</p> <p>11.4 Mejorar las herramientas de información on-line sobre medicamentos para el tratamiento de las enfermedades raras que faciliten el acceso de profesionales, pacientes y la sociedad en su conjunto a información de calidad (por ejemplo, ficha técnica, prospecto, informe público de evaluación, e informe de posicionamiento terapéutico)</p> <p>11.5 Impulsar y promover que los laboratorios comercializadores de medicamentos huérfanos aporten datos fármaco-epidemiológicos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde la puesta en el mercado de sus productos.</p> <p>11.6 Valorar e impulsar desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los estudios de evaluación de la seguridad de los medicamentos huérfanos dentro del actual sistema de Farmacovigilancia.</p> <p>11.7 Fomentar la evaluación sobre la efectividad de los medicamentos huérfanos, con el fin de mejorar los procedimientos de tramitación desde las etapas de desarrollo preautorización.</p> <p>11.8 Optimizar los plazos en el procedimiento de fijación del precio de los medicamentos huérfanos que hayan obtenido la autorización de comercialización en el marco de los criterios que se establezcan de acuerdo con la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.</p> <p>11.9 Promover la obtención de información del uso de medicamentos huérfanos en la práctica clínica en colaboración con las Comunidades Autónomas.</p> <p>11.10 Promover el intercambio de información entre las Comunidades Autónomas y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en cuanto a dificultades de suministro en las presentaciones comercializadas, favoreciendo así su trazabilidad.</p> <p>11.11 Promover, desde el Sistema Nacional de Salud, mecanismos que permitan informar y asesorar sobre la prescripción correcta de los tratamientos en enfermedades raras.</p>	<p>11.12 Evitar la inequidad en el acceso de pacientes con enfermedades raras a los medicamentos huérfanos en los diferentes centros y servicios sanitarios y entre las Comunidades Autónomas a través de la creación de un comité asesor de medicamentos huérfanos y terapias para las enfermedades raras.</p> <p>11.13 Desarrollar protocolos de posicionamiento terapéutico en el Sistema Nacional de Salud.</p> <p>11.14 Promover, desde el Sistema Nacional de Salud, mecanismos de colaboración económica solidaria entre Comunidades Autónomas para mejorar la provisión y el acceso a medicamentos huérfanos de forma equitativa en el Sistema Nacional de Salud.</p> <p>11.15 Promover la consulta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con las organizaciones de pacientes antes de la suspensión o revocación de la autorización de comercialización de medicamentos y/o productos farmacéuticos destinados al tratamiento de las enfermedades raras.</p> <p>11.16 Facilitar información de aquellos preparados para tratar las enfermedades raras que sin estar comercializados, sería factible elaborar en Oficinas de Farmacia Servicios de Farmacia con el fin de dar una homogeneidad en el territorio nacional.</p> <p>Objetivo 12</p> <p>Potenciar la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos y tratamiento de alta complejidad.</p> <p>Recomendaciones</p> <p>12.1 Impulsar mecanismos que potencien el desarrollo de los medicamentos huérfanos por las empresas farmacéuticas y de biotecnología que complementen las ayudas y medidas adoptadas en la Unión Europea.</p> <p>12.2 Mantener la consideración de los medicamentos huérfanos y tratamientos de alta complejidad en enfermedades raras como líneas prioritarias de investigación dentro de los Planes Nacionales de I+D+i.</p> <p>12.3 Posibilitar y agilizar la transferencia de resultados de investigación.</p> <p>12.4 Fomentar la investigación independiente de los medicamentos huérfanos.</p> <p>12.5 Estudiar mecanismos de retorno de la inversión en la investigación de medicamentos huérfanos que sean alternativos al precio del medicamento.</p>
---	---

Cuadro 4. El Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra³⁴.

<p>Se crea en 2013 con la función de mantener actualizado un censo, fiable y lo más completo posible, de pacientes de la Comunidad Foral de Navarra que padezcan una Enfermedad Rara, con la finalidad de cubrir las necesidades informativas, desarrollar el conocimiento epidemiológico y proporcionar información de validez contrastada sobre la incidencia y prevalencia de estas enfermedades, favoreciendo el análisis de los factores asociados, el estudio de sus determinantes y la evolución de la actividad preventiva y asistencial.</p> <p>Los objetivos fundamentales son:</p> <p>a) Contribuir a la vigilancia epidemiológica de la salud de la Comunidad Foral de Navarra aportando la magnitud y evolución de las Enfermedades Raras.</p>	<p>b) Servir a la evaluación de la asistencia sanitaria relacionada con la atención de dichas enfermedades.</p> <p>c) Comparar y colaborar con otros registros, particularmente, con el Registro Nacional de Enfermedades Raras, dependiente del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III.</p> <p>d) Difundir la información epidemiológica relevante en el campo de las Enfermedades Raras.</p> <p>e) Desarrollar y potenciar la investigación básica, clínica y terapéutica en Enfermedades Raras.</p>
---	--

Bibliografía

- Orphanet: una base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1997. Último acceso (4 dic 2014).
- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. DO L 18 de 22 .1.2000, p. 1 -5.
- Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical). European Commission. DG Health & Consumers. Public Health. (Accessed 5/12/2014)
- CHMP. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004. London: European Medicines Agency; 2005 15 December. Report No.: EMEA/357981/2005.
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet* 2008;371:2051-5.
- CHMP. Guideline on clinical trials in small populations. London: European Medicines Agency; 2006 27 July. Report No.: CHMP/EWP/83561/2005.
- Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:488-96.
- Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011;305:2320-6.
- Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products—a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:164.
- Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open* 2015;5:e007199.
- Picavet E, Cassiman D, Aertgeerts B, Simoens S. Development and validation of COMPASS: clinical evidence of orphan medicinal products - an assessment tool. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:157.
- El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006663.
- Reardon S. Regulators adopt more orphan drugs. *Nature* 2014;508:16-7.
- Kumar Kakkar A, Dahiya N. The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res* 2014;75:231-4.
- Simoens S, Cassiman D, Dooms M, Picavet E. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012;72:1437-43.
- Putzeist M, Mantel-Teeuwisse AK, Wied CC, Hoes AW, Leufkens HG, de Vruueh RL. Drug development for exceptionally rare metabolic diseases: challenging but not impossible. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:179.
- Cote A, Keating B. What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* 2012;15:1185-91.
- Pilot project on adaptive licensing. London: European Medicines Agency; 2014 19 March. Report No.: EMA/254350/2012.
- O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? *JAMA* 2013;310:1343-4.
- McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005;331:1016-9.
- Drummond M, Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ* 2014;15:335-40.
- Nicholl DJ, Hilton-Jones D, Palace J, et al. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. *BMJ* 2010;341:c6466.
- Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens 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;7:74.
- Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:42.
- Knutsen RM. Rare Diseases. *Med Mark Media* 2015 Feb:38-40.
- Reducing the cost of rare disease drugs. *Lancet* 2015;385:746.
- Abellan JM, Navarro JA. Utilización de AVAC en diferentes situaciones clínicas. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2011.

28. Fellows GK, Hollis A. Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:180.

29. MoCA-OMP. Transparent value framework: European Commission; 2014 19 November. Report No.: Ares(2014)3857202.

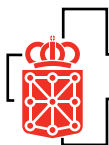
30. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

31. Informe de Seguimiento de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

32. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos? *Farm Hosp* 2012;36:455-63.

33. Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015;385:750-2.

34. ORDEN FORAL 69/2013, de 19 de junio, de la Consejera de Salud, por la que se crea y regula el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra.



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA

Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE

Ignacio Yurss Arruga

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorriacho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

COORDINADOR

Juan Erviti López