


Los medicamentos huérfanos y las oficinas de farmacia

Situación actual y papel de los farmacéuticos comunitarios



La creciente importancia que tendrán en el futuro los medicamentos huérfanos prescritos a pacientes con enfermedades raras posibilitará un mayor protagonismo del farmacéutico comunitario en este tipo de dolencias. Los autores del presente trabajo abordan la legislación europea sobre este tipo de medicamentos, la situación actual en España y el grado de participación de los farmacéuticos comunitarios en un escenario futuro.

El hecho de que la mayor parte de los medicamentos dispensados en las oficinas de farmacia vayan destinados a enfermedades de elevada prevalencia no ha de hacer perder de vista un elevado porcentaje de pacientes afectados de enfermedades de baja prevalencia, colectivo que puede representar un 6-8% de la población¹. Este colectivo es muy heterogéneo en cuanto a la naturaleza de las enfermedades que le afectan y

a su grado de afectación, que puede ir desde una leve afección hasta llevar a la muerte a una edad muy temprana. Además, el aspecto económico de los medicamentos huérfanos es muy importante, porque en la actualidad sólo representan el 0,7-1% del gasto farmacéutico de los países desarrollados, pero se prevé que para 2010 podrían llegar a ser del 6-9%, con lo que dejarían de ser un «nicho» del mercado farmacéutico².

FRANCESC BONET^a, CONXITA ALSINA^b Y ELVIRA BEL^c

^aPROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

^bCOLABORADORA EN EL DEPARTAMENTO FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

^cPROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

COORDINADORA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA EN ENFERMEDADES RARAS (GITER).



Legislación

Para los pacientes afectados por enfermedades raras está pensada la legislación europea sobre medicamentos huérfanos, si bien ello no quiere decir que todos los medicamentos huérfanos vayan destinados a estas dolencias. Así, el artículo 3 del Reglamento 141/2000³ sobre medicamentos huérfanos deja entrever claramente que no todos los medicamentos irán destinados a enfermedades raras:

1. Un medicamento será declarado medicamento huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

- a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria; y*
- b) que no existe ningún método satisfactorio autorizado en la Comunidad, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.*

El criterio más importante es el de prevalencia, concepto que conviene tener bien claro. Para medir la morbilidad de una enfermedad en epidemiología se utiliza la incidencia y la prevalencia. La incidencia hace referencia a los nuevos casos, es decir, a los individuos que pasan de ser sanos a enfermos. La preva-

lencia se refiere a los casos presentes, es decir, a los individuos enfermos en un momento dado. La incidencia, por tanto, nos da una idea de la velocidad con la que surgen nuevos casos de la enfermedad en un determinado colectivo, mientras que la prevalencia nos da idea del peso de la enfermedad en el colectivo⁴.

Ello ha posibilitado que una gran parte de los medicamentos declarados huérfanos vayan destinados a enfermedades de elevada incidencia, pero de baja prevalencia, como es el caso de enfermedades tumorales tales como el cáncer de páncreas o el de hígado.

El problema principal en que se encuentra la terapia farmacológica de las enfermedades raras es que el número de afectados no garantiza la rentabilidad de un medicamento que podría ser muy eficaz, por lo que la industria farmacéutica no siempre tiene los medicamentos huérfanos dentro de sus prioridades. Por tanto, el Reglamento CE 141/2000 tiene como objetivo paliar estos problemas y favorecer la investigación y comercialización de medicamentos destinados a enfermedades raras; en él se establecen unos incentivos, que se pueden diferenciar en dos grupos: económicos y técnicos.

Incentivos económicos

- Exención total o parcial de tasas.
- Exclusividad de mercado. Diez años de exclusividad. Sólo se aprobará otro medicamento huérfano para la misma indicación si aporta un beneficio considerable a los afectados o bien si el promotor lo autoriza o no tiene capacidad para abastecer el mercado.
- Otros incentivos adoptados por la Comisión y los Estados miembro.

Incentivos técnicos

- Asistencia en la elaboración de protocolos.

Aplicación práctica de la legislación europea

El Reglamento establece las condiciones para poder designar un medicamento como huérfano. El promotor del medicamento puede presentar la solicitud de designación en cualquier fase de su investigación, por lo que el plazo que transcurre desde la designación a la autorización de registro y su comercialización puede variar mucho de un medicamento a otro; incluso en muchas ocasiones el

medicamento designado como huérfano no llega a poderse autorizar como medicamento, ya que debe demostrar eficacia, seguridad y calidad; el promotor, por tanto, deberá presentar en la solicitud de registro la documentación establecida en la normativa para asegurar estos requisitos. En ocasiones, al realizarse estos estudios surgen problemas que obligan a dejar sin efecto la designación del medicamento huérfano. Por ejemplo, en Estados Unidos sólo 302 de los 1.697 medicamentos declarados huérfanos en los últimos 24 años ha acabado en el mercado, es decir, que la

posibilidad de que un medicamento declarado huérfano para una afección acabe disponible para los enfermos más bien baja. Esto se debe, como ya se ha comentado, a diversos factores, entre los que cabe destacar los siguientes:

- El medicamento no demuestra su utilidad.
- Puede presentar graves efectos secundarios.
- Surge una medicación para la misma enfermedad que funciona mejor que lo observado en las investigaciones.
- Muchos laboratorios que patrocinan un medicamento huérfano son de pequeño tamaño y muchas veces no llegan a conseguir los recursos para llevar adelante las investigaciones.

El balance de la reglamentación sobre medicamentos huérfanos en Europa se cifra en 446 medicamentos designados como huérfanos y se han autorizado 37 medicamentos, de los que sólo 19 iban destinados a enfermedades propiamente raras, puesto que los otros iban destinados a intoxicaciones por medicamentos o drogas, o a tumores. Según se comentaba en la revista francesa *Prescrire*, hasta abril de 2005³, de los 22 medicamentos comercializados en Europa tan sólo 5 iban destinados a enfermedades para las que no había ningún tratamiento efectivo.

Hay opiniones, bastante discutibles, en el sentido de reorientar la legislación europea sobre medicamentos huérfanos para que se favorezca a las enfermedades que son raras pero a la vez «olvidadas»; es decir, que no tienen ningún tratamiento disponible y sobre las que no se investiga².

Sin duda, el punto más conflictivo de la aplicación de la legislación sobre medicamentos huérfanos en la Unión Europea es la estructura propia de ésta, puesto que al estar integrada por estados independientes, en los que las condiciones políticas y económicas son muy diferentes, hace que en los países más desfavorecidos económicamente el acceso a los medicamentos huérfanos no sea tan eficiente como en los más avanzados⁵.

Con respecto a la disponibilidad de los medicamentos huérfanos en nuestro país, tenemos el problema de su elevado precio. En 2004 se calculó que el coste medio anual del tratamiento con un medicamento huérfano estaba entre los 108.000 y los 115.000 euros. Esto es así porque el coste para el laboratorio promotor de la investigación en un medicamento huérfano puede ser muy alto, y si quiere recuperar la inversión realizada y además conseguir beneficios con tan pocos pacientes no tiene más remedio que bus-

car un precio elevado para aquel medicamento, pese a los incentivos existentes. Las autoridades sanitarias españolas se enfrentan al dilema de financiar un medicamento dirigido a tan pocos pacientes o financiar otros gastos sanitarios dirigidos a colectivos más numerosos. Por eso se puede retrasar bastante la autorización para la comercialización en España de este tipo de medicamentos, tiempo que puede llegar a ser de varios años respecto a otros países, aunque esta situación tiende a mejorar. Esto plantea dudas éticas, pero también sobre la manera de evaluar farmacoeconómicamente la rentabilidad de un medicamento huérfano⁶.

Situación en España

Tal como se ha comentado, el Reglamento 141/2000 prevé que los Estados miembro adopten incentivos específicos, por lo que éstos deberán comunicar a la Comisión Europea información detallada sobre cualquier medida para apoyar la investigación, desarrollo y disponibilidad de los medicamentos huérfanos designados (artículo 9). Por otra parte, el mismo reglamento exige a la Comisión que publicase un inventario de estas medidas, junto a las propias de la Unión Europea.

Según el inventario hecho público en 2005, el Estado español ha tomado las siguientes medidas para incentivar⁷ la investigación, puesta en el mercado, desarrollo y disponibilidad de los medicamentos huérfanos:

- Instituciones que dan apoyo para la investigación académica e industrial en enfermedades raras (tabla 1).
- Se preveía un procedimiento de asesoramiento científico para los medicamentos huérfanos por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS), así como un plan para identificar posibles medicamentos huérfanos en los estadios más iniciales de la investigación, siempre en el contexto de la legislación europea en la materia.
- La legislación española prevé el uso compasivo en el artículo 24.3 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁸.
- Otras medidas van dirigidas a la información de los pacientes y profesionales sanitarios (tabla 2).

Tabla 1. Instituciones que apoyan la investigación académica e industrial en enfermedades raras

INSTITUCION	OBJETIVOS
Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER)	Promueve la investigación básica y clínica
Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III	A partir de 2003 promovió 35 proyectos, 12 redes de investigación cooperativa
Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)	Organización que incluye gran parte de las asociaciones de afectados por alguna enfermedad rara Proporciona fondos para la investigación en estas enfermedades



Tabla 2. Medidas dirigidas a la información de los pacientes con enfermedades raras y a los profesionales sanitarios implicados en su tratamiento

- Sistema de información sobre enfermedades raras (SIERE): necesita actualizar y en 2005 había planes para complementarlo con información epidemiológica
- Páginas de información de las redes de investigación cooperativa: REpIER, INERGEN, ORGEN, REDEMETH, REC-GEN, etc.
- Base de datos sobre disponibilidad de medicamentos huérfanos en España, elaborada por el grupo GITER de la red REpIER. De la información que contiene se ha elaborado una lista de medicamentos huérfanos con su situación de disponibilidad en España que se ha publicado en el sitio web de REpIER⁹
- Sitio web sobre la legislación de medicamentos huérfanos www.ub.edu/legmh¹⁰, realizado y actualizado por el grupo coordinador de GITER de la Universidad de Barcelona

- Medida para la prevención, diagnóstico temprana y tratamiento de las enfermedades raras. Para algunas enfermedades, como la fibrosis quística, hay programas de cribado neonatal. También hay un directorio de centros de diagnóstico en el sitio web de INERGEN (<http://inergen.retics.net/inergen/home.aspx>).
- El Ministerio de Trabajo apoya económicamente a las asociaciones de enfermos.
- Hay medidas de coordinación entre el Estado y las comunidades autónomas por medio del Consejo Interterritorial del SNS. En 2002 se estableció un Comité Nacional Ético sobre Enfermedades Raras.

También conviene resaltar la participación del grupo coordinador de REpIER y el grupo coordinador del grupo GITER en el proyecto europeo de Euorphan, coordinado por el Consorzio per Valutazione Biologica e Farmacologica de Pavia (Italia), cuya finalidad ha sido la elaboración de un sitio web sobre información de medicamentos huérfanos en la Unión Europea y servicios complementarios (www.euorphan.com)¹¹.

Participación de los farmacéuticos comunitarios

La participación de los farmacéuticos de oficina de farmacia en los tratamientos de enfermedades raras es importante, puesto que en muchos casos el enfermo o los cuidadores, en los primeros estadios de la enfermedad y cuando todavía no están diagnosticados, van a pedir una primera información al farmacéutico sobre aspectos sintomatológicos que presentan en la enfermedad; una vez diagnosticados, la función del farmacéutico será importante no sólo desde la perspectiva de dispensación de medicamentos, sino también en la elaboración de fórmulas magistrales, puesto que en ocasiones todavía no están disponibles en España.

En la actualidad, se encuentran comercializados en España 27 medicamentos huérfanos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). De ellos, 6 son de diagnóstico hospitalario y 21 de uso hospitalario. Entre los primeros, cinco van destinados a afecciones tumorales, mientras que entre los de uso hospitalario 10 van destinados a enfermedades metabólicas y 4 a afecciones tumorales. Por tanto, se observa que un elevado porcentaje es de uso hospitalario, por lo que estos medicamentos van a quedar fuera de la actividad del farmacéutico de oficina de farmacia, puesto que se suministran a través de los servicios de farmacia de hospital. Conviene recordar que la clasificación de un medicamento de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario es competencia de las agencias reguladoras (EMA o AEMyPS). A través de la corporación farmacéutica, en algunas comunidades autónomas se reivindica que los medicamentos de uso hospitalario puedan ser dispensados por las oficinas de farmacia con determinados condicionantes. Sin embargo, no parece que la Administración lo tenga muy en cuenta, sino todo lo contrario, puesto que hace unos años se modificó el régimen de dispensación de la hormona de crecimiento de uso diagnóstico hospitalario a uso hospitalario, lo que ha supuesto un perjuicio para los afectados de algunas enfermedades raras en las que se utilizaba el medicamento, como puedan ser el síndrome de Turner o el de Prader-Willi, para las que el medicamento había sido declarado «huérfano» en Estados Unidos.

La legislación sobre medicamentos huérfanos en Estados Unidos es anterior a la europea en unos 16 años, por lo que también se encuentran en las farmacias españolas medicamentos aprobados por la FDA estadounidense en su día para el tratamiento de afecciones minoritarias. Son más de 100 medicamentos, dirigidos a enfermedades muy diferentes, algunas de las cuales es difícil considerarlas minoritarias, como pueda ser la enfermedad de Parkinson o el cáncer de mama. De todos ellos, unos 50 pueden dispensarse a través de las farmacias comunitarias con receta médica o son de diagnóstico hospitalario. Sería el caso de la lamotrigina, el octreótido, el modafinilo y otros.

Sin embargo, hay un gran número de medicamentos no declarados huérfanos, pero útiles en el tratamiento de las enfermedades raras. En muchas de ellas, hay tratamiento con medicamento huérfano, pero al mismo tiempo se utilizan otros medicamentos que no han sido declarados huérfanos. Sería el caso de las porfirias, para las que hay disponible un medicamento declarado «huérfano» en los Estados Unidos y comercializado en España, la hemina, pero al mismo tiempo se emplean otros medicamentos paliativos para la enfermedad u otros productos como protectores solares para evitar la exposición a la luz solar; de hecho, en el caso de esta enfermedad, la proporción de enfermos a los que se administra hemina es relativamente reducida. También



es el caso de la mayor parte de enfermedades raras de naturaleza autoinmunitaria que se tratan con medicamentos que ya se comercializan en el mercado farmacéutico hace muchos años, como corticosteroides tales como la prednisona o la metilprednisolona, o bien con inmunodepresores como el metotrexato. Otro ejemplo son los medicamentos dirigidos a combatir el rechazo en los afectados de enfermedades raras que se ven obligados a someterse a un trasplante.

Otra situación son los medicamentos que están autorizados para unas indicaciones, pero que se pueden emplear como uso compasivo para algunas enfermedades raras, es el caso de la dermatomiositis, en la que hasta 4 medicamentos pueden intervenir en el tratamiento de la enfermedad sin estar indicados expresamente (etanercept, infliximab, hidroxicloroquina y metotrexato, los dos últimos dispensables a través de las oficinas de farmacia). Sin embargo, como en la receta no se pone la indicación al farmacéutico, no le queda constancia si lo dispensa para una indicación autorizada o no, a no ser que se realice un seguimiento personalizado del paciente.

El papel de los farmacéuticos de oficina de farmacia también pasa por conocer las fuentes de información existentes sobre enfermedades raras. Evidentemente, resulta imposible conocer las 6.000 enfermedades raras que se calcula que hay, y la actitud del farmacéutico comunitario se debería orientar a informarse sobre la enfermedad que presentan los pacientes que acuden a la oficina de farmacia, porque en muchas ocasiones por la tipología de la enfermedad el paciente requiere más información de la que habitualmente solicitan otros enfermos. Para ello ha parecido conveniente realizar un resumen de diferentes fuentes de información, de las que destacamos las siguientes:

- Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER)¹², concretamente, a través del SIERE (Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español), que contiene información sobre el tratamiento de estas enfermedades.
- Orphanet¹³, que es un servidor de información francés sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Contiene información en español, aunque no tan completa como en francés o en inglés.
- Legislación vigente de medicamentos huérfanos¹⁰, ya citada anteriormente. Proporciona la información jurídica española más relevante sobre todos los aspectos de estos medicamentos, no tan sólo la legislación específica.
- Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER)¹⁴. Además de un listado sobre medicamentos huérfanos, también contiene información sobre la investigación epidemiológica y clínica sobre las enfermedades raras en España.
- Euorphan (www.euorphan.com)¹¹. Es un servidor de información sobre el mercado de medicamentos huérfanos en Europa. ■

Conclusiones

- La importancia de los medicamentos huérfanos en nuestro país va en aumento desde la aprobación de la legislación europea que los regula y los incentivos que establece.
- Hay un gran número de enfermedades raras, pero tan sólo unas pocas cuentan con un tratamiento con medicamento huérfano disponible en el mercado.
- Pese a la dispensación hospitalaria de muchos de los medicamentos declarados huérfanos por la EMEA, el farmacéutico comunitario no debe sentirse ajeno a los problemas con los que se pueden enfrentar los afectados por enfermedades raras, puesto que en otros tantos casos la dispensación se realiza en la oficina de farmacia.

Bibliografía

1. Faurisson F. Problemática de las enfermedades raras [consultado 20-3-2007]. Disponible en: http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=473
2. Médicaments pour des maladies rares: bilan contrasté en Europe. *Prescrire*. 2006;277:780-7.
3. Reglamento CE 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
4. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Napal V, Valverde E, editores. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Glaxo; 2002. p. 541-73.
5. De Variax A, Letellier M, Börtlein G. Study on orphan drugs. Phase I. Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe [consultado 22-3-2007]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web.pdf
6. Hughes D. Rationing of drugs for rare diseases. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):315-6.
7. Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products. Revisión 2005 [consultado 22-3-2007]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory_2006_08.pdf
8. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (BOE del 27).
9. Búsqueda de medicamentos huérfanos [consultado 26-6-2007]. Disponible en: http://repier.retics.net/comun/listado_medicamentos.aspx?red=1
10. Legislación vigente de medicamentos huérfanos. Disponible en: www.ub.edu/legmh. La página se elaboró con la subvención del Convenio de colaboración entre la Universidad de Barcelona y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), en el que figuraban como responsables el Dr. Manuel Posada del ISCIII, responsable de la red REPIER, y la Dra. Elvira Bel, del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Barcelona y responsable del grupo GITER de REPIER.
11. Proyecto Euorphan: www.euorphan.com [consultado 29-6-2007].
12. Sistema de Información en Enfermedades Raras en español [consultado 29-6-2007]. Disponible en: <http://iier.isciii.es/er/>
13. Orphanet [consultado 29-6-2007]. Disponible en: www.orpha.net
14. Red Epidemiológica en Enfermedades Raras (REPIER) [consultado 29-6-2007]. Disponible en: <http://repier.retics.net/repier/home.aspx>