

Retos, oportunidades y dificultades de la investigación en enfermedades raras y medicamentos huérfanos

Paloma Acevedo
Directora de Farmacia
Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco

Desde el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco se ha impulsado el desarrollo de políticas sanitarias orientadas al fomento de la investigación, la equidad en el acceso al tratamiento, la atención especializada y la gestión eficiente de los recursos, para contribuir así a mejorar el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes afectados por **enfermedades huérfanas**. En esta línea, se organizó en el 2009 en Bilbao la II edición del Aula de Fármacos Huérfanos, planteada como un espacio de debate y reflexión en el que profesionales sanitarios de reconocido prestigio y de diferentes ámbitos abordaron los nuevos retos en investigación, gestión sanitaria y política de los medicamentos huérfanos.

Las **Enfermedades Raras**, son un asunto crucial de salud para más de 30 millones de pacientes en la Unión Europea. Estas patologías precisan, en el ámbito de la atención sanitaria, de un apoyo específico en materia de investigación, con el fin de favorecer un mayor conocimiento sobre su etiología así como la obtención de nuevos tratamientos.

Un medicamento huérfano es aquel que se destina a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que **afecte a menos de cinco personas por cada diez mil en la Unión Europea**; o bien se utilice para el tratamiento de una enfermedad grave o incapacitante y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo, y cuando sus beneficios sean significativos para los afectados por la enfermedad de que se trate. En sentido estricto, los **medicamentos huérfanos en Europa** son aquellos fármacos a los que se les ha concedido una designación huérfana europea, y a los que se les ha concedido también una autorización de comercialización europea y una evaluación positiva con un beneficio significativo.

Aunque es difícil precisar el número de Enfermedades Raras (ER), se estima que podría oscilar entre 6.000 y 8.000, si bien tan sólo unas 100 se acercan a las cifras de prevalencia que establecen el límite para considerar una enfermedad como rara. A pesar de tratarse de enfermedades poco frecuentes de forma aislada, en su conjunto son importantes ya que afectan a un 5-7% de la población de países desarrollados, lo que supone en el caso de España más de 3 millones de personas afectadas.

A pesar de constituir un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas, las enfermedades raras comparten algunas características: en general, son enfermedades hereditarias que habitualmente se inician en la edad pediátrica; tienen carácter crónico, en muchas ocasiones progresivo, contando con una elevada morbi-mortalidad y alto grado de discapacidad; presentan gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, requiriendo un manejo y seguimiento multidisciplinar.

En base a las características subyacentes de alta complejidad y baja prevalencia, estas enfermedades deben ser abordadas desde un enfoque global, con una clara coordinación de las actuaciones a nivel nacional, regional y local, requiriendo además un esfuerzo añadido en cooperación en la investigación, diagnóstico, tratamiento y difusión de conocimientos y recursos sobre las mismas. Por otra parte, y debido a la importante carga social de las enfermedades raras, la atención social que precisan estas patologías ha sido fundamental.

POLÍTICA SANITARIA EUROPEA

La Unión Europea ha diseñado políticas sanitarias dirigidas a investigar la etiopatogenia y el tratamiento de estas enfermedades. Los gobiernos y las organizaciones que apoyan a los pacientes con enfermedades raras han puesto especial énfasis en la necesidad de desarrollar incentivos económicos para animar las empresas farmacéuticas a desarrollar y poner en el mercado medicamentos para los muchos pacientes desatendidos con enfermedades raras.

Mediante el Reglamento (CE) nº 1411/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre, de 1999, sobre medicamentos huérfanos, se creó el Comité de medicamentos huérfanos, en el seno de la Agencia, para realizar las funciones de:

- a) examinar las solicitudes de declaración de medicamentos como medicamentos huérfanos
- b) aconsejar a la Comisión sobre la elaboración y la aplicación de una política de medicamentos huérfanos para la Unión Europea;
- c) asistir a la Comisión en sus contactos internacionales sobre medicamentos huérfanos y en los contactos con los grupos de apoyo a los pacientes;
- d) asistir a la Comisión en la elaboración de unas directrices detalladas.

Para obtener la declaración de medicamento huérfano para un medicamento, el promotor presenta una solicitud a la Agencia en cualquier fase del desarrollo del medicamento, antes de presentar la solicitud de autorización previa a la comercialización. 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.

La investigación debe dirigirse a aumentar el conocimiento sobre las bases moleculares de estas enfermedades, avanzar en su tratamiento clínico y en su diagnóstico precoz. El impulso a la I+D y los continuos avances en el ámbito de la biología molecular han conducido al desarrollo y aprobación de más de 50 fármacos ("huérfanos y "ultrahuérfanos") para patologías de muy baja prevalencia, algunos de ellos siguiendo procedimientos de registro acelerado.

Uno de los principales obstáculos en esta investigación con medicamentos huérfanos es la previsible ausencia de rentabilidad económica. El número reducido de pacientes que sufre enfermedades raras no siempre concita el suficiente interés comercial por parte de la industria farmacéutica. Estas razones han originado la designación de medicamentos "huérfanos".

Como consecuencia de los costes elevados de la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas, la legislación europea proporciona **incentivos** para los promotores o para la industria farmacéutica **con objeto de impulsar la investigación y desarrollo** de nuevos medicamentos huérfanos:

- Cuando se conceda una autorización de comercialización de un medicamento huérfano, dicho medicamento se beneficiará de un **derecho de exclusividad comercial de diez años**, que podrá retirarse una vez terminado el sexto año si se demuestra que ya no se satisfacen las condiciones de designación de un medicamento como medicamento huérfano o si el precio del medicamento en cuestión resulta excesivamente elevado.
- Los medicamentos huérfanos podrán beneficiarse de otras medidas de estímulo para fomentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de los medicamentos huérfanos:
 - **Asistencia en la elaboración de protocolos:** La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) podrá prestar asesoramiento científico con vistas a optimizar el

desarrollo del medicamento, así como orientar en la preparación del expediente para que cumpla todos los requisitos reglamentarios europeos.

- **Acceso al procedimiento centralizado:** Los medicamentos huérfanos acceden de forma directa al procedimiento centralizado de la EMA para solicitar la comercialización.
- **Exención de tasas:** La EMA recurre a una contribución especial concedida por la Comisión Europea para eximir de tasas a los medicamentos huérfanos. La reducción de tasas es valedera para todas las actividades centralizadas, incluyendo las tasa de solicitud de autorización de comercialización, inspecciones, variaciones, y las de asistencia a la elaboración de protocolos.
- **Investigación subvencionada por la Unión Europea:** Las organizaciones que desarrollan medicamentos huérfanos pueden aspirar a subvenciones de programas e iniciativas de la comunidad o de los Estados miembros destinados a apoyar la investigación y el desarrollo, incluyendo el programa marco comunitario.

POLÍTICA SANITARIA ESPAÑOLA

Las enfermedades raras (ER) aunque de prevalencia baja, son potencialmente mortales o debilitantes a largo plazo, constituyendo una prioridad en la política de salud del Ministerio de Sanidad y Política Social.

La **Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud**, aprobada por el Consejo Interterritorial en junio de 2009, impulsó una serie de líneas de actuación y objetivos para mejorar la atención sanitaria y la calidad de vida de las personas que padecen enfermedades raras. El objetivo general planteado en este documento era **impulsar la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos para el tratamiento de las personas afectadas por enfermedades raras**, garantizando el acceso a los mismos en condiciones de equidad en todo el territorio nacional.

La Estrategia en Enfermedades Raras se enmarca dentro del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS), entre cuyos objetivos se incluye mejorar la atención de las personas con enfermedades raras y sus familias, representando el consenso entre el Ministerio de Sanidad y Política Social, el Ministerio de Ciencia e Innovación, las Comunidades Autónomas, las asociaciones de pacientes, sociedades científicas y profesionales expertos en la materia.

Esta Estrategia recoge siete líneas de actuación, tales como la prevención y detección precoz de enfermedades raras, la atención sanitaria y sociosanitaria, el impulso a la investigación, formación e información a profesionales y personas afectadas y sus familias.

El documento establece un conjunto de objetivos y recomendaciones, que contribuyan a mejorar la calidad de las intervenciones y resultados de los servicios y de la atención sanitaria, en relación con las Enfermedades Raras. A su vez, están basados en la información y evidencia científica disponible, la excelencia clínica y la equidad, y proponen acciones de forma realista en función de los recursos disponibles y del ámbito de las competencias de las Comunidades Autónomas. Con esta iniciativa, profesionales y pacientes disponen de un instrumento de gran utilidad para la mejora de la salud y calidad de vida de las personas con Enfermedades Raras.

Además de la Estrategia, se han elaborado varios instrumentos para garantizar y promover la atención, prevención e investigación en este ámbito. Entre otros, el Real Decreto de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR), entre cuyas prioridades está la definición de criterios, acreditación y designación de CSUR en el campo de las Enfermedades Raras. En el ámbito de la investigación destaca la actividad que desempeña el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), centro que integra proyectos de investigación colaborativos en red a nivel nacional e internacional, o la importante financiación destinada a la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos.

España, tras la aprobación de la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS, pasa a ser uno de los Estados Miembros pionero en disponer de una Estrategia nacional y se adelanta así, a los plazos establecidos en la Recomendación del Consejo de Europa relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras.

Una vez se disponen de los resultados de eficacia y seguridad del medicamento, y se ha procedido a su autorización, antes de decidir su inclusión en la prestación de la Seguridad Social se tienen en cuenta los siguientes criterios:

- a. Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías.
- b. Necesidades de ciertos colectivos.
- c. Utilidad terapéutica y social del medicamento.
- d. Limitación del gasto público destinado a prestación farmacéutica.
- e. Existencias de medicamentos ya disponibles y otras alternativas mejores o iguales para las mismas afecciones a menor precio o inferior costo de tratamiento.

INVESTIGACIÓN PREVIA A LA COMERCIALIZACIÓN

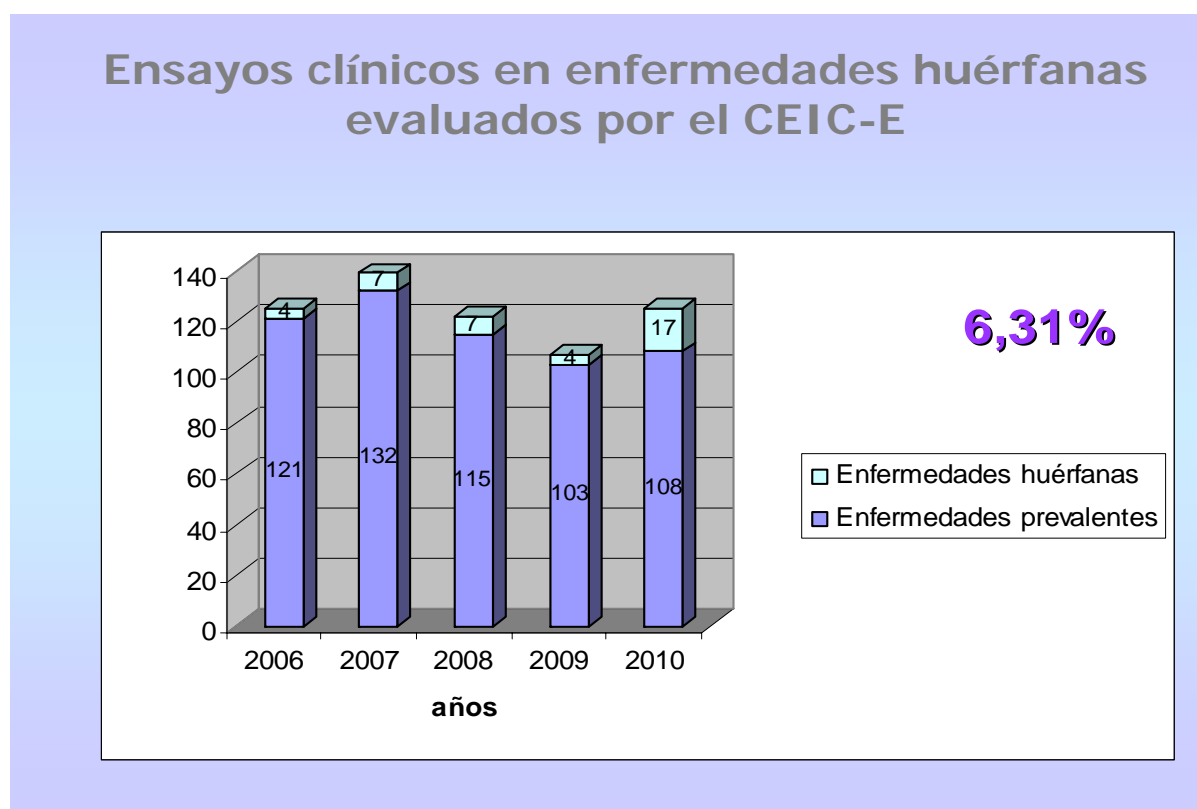
La realización de ensayos clínicos con medicamentos en fases I, II, III proporciona una idea bastante precisa de la eficacia y seguridad de los mismos. Sin embargo, esta investigación conlleva una serie de limitaciones inherentes a este tipo de estudios: el excaso número de

pacientes participantes, el reducido periodo de seguimiento, la utilización de variables subrogadas, la obtención de información limitada sobre la seguridad y las condiciones de rigurosa supervisión.

A pesar de las iniciativas desarrolladas para promover la investigación, a día de hoy podemos afirmar que el porcentaje de ensayos clínicos realizados con medicamentos huérfanos es muy bajo. De 618 ensayos clínicos multicéntricos, evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi entre 2006 y 2010, únicamente 39 (6,31 %) han sido realizados para obtener información sobre eficacia y/o seguridad de medicamentos huérfanos.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi, adscrito a la Dirección de Farmacia, responsable de velar por los derechos de los pacientes que participan en la investigación Biomédica ha presentado la siguiente actividad evaluadora:

INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN EUSKADI



ENFERMEDADES RARAS ESTUDIADAS ENSAYOS CLÍNICOS (periodo 2006-2010)

Enfermedades estudiadas	n	%
Hematología	16	41
Oncología	16	41
Neurología	2	5.1
Endocrinología	1	2.5
Oftalmología	3	7.7
Neumología	1	2.5
Total	39	100

6 de los 39 ensayos clínicos con medicamentos huérfanos evaluados (2006-diciembre 2010) han sido promovidos por sociedades científicas (GELTAMO, PETHEMA;...). 15,4%.

ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN (EPAS) CON MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

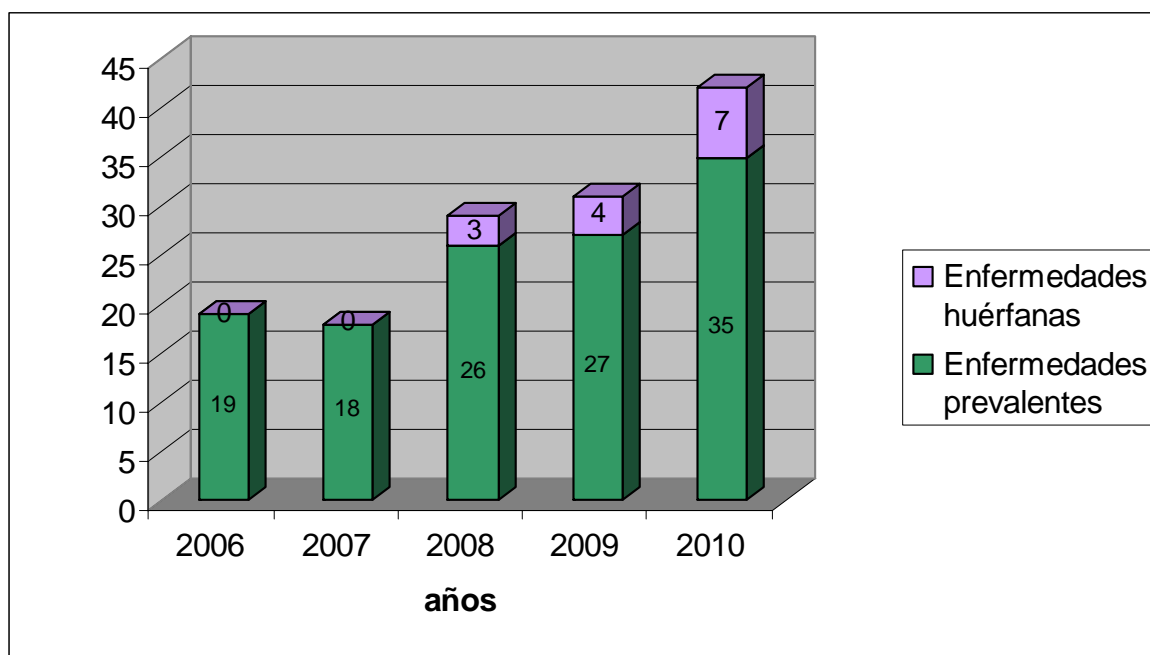
Los estudios posautorización se consideran **necesarios** para la obtención de un *conocimiento que los ensayos clínicos controlados realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos, previo a su autorización, no aportan*. Dicho conocimiento es fundamental para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los medicamentos. Además, estos estudios son necesarios para la detección precoz de reacciones adversas previamente desconocidas o graves. En el caso de medicamentos huérfanos el seguimiento de los efectos adversos con estos tratamientos una vez comercializados es más necesario puesto que el estudio se ha realizado en un número menor de enfermos.

La realización de estudios postautorización nos aproximan a la seguridad real del fármaco utilizado en las circunstancias clínicas habituales. Un estudio posautorización se define como cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional. Los estudios postautorización de tipo observacional son aquellos en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que

estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.

Tanto la legislación europea (Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano), como la normativa española (RD 767/1993) exigen que el titular de la autorización realice un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación beneficio/riesgo. En este sentido la realización de un seguimiento de la seguridad de los medicamentos huérfanos debería ser una exigencia una vez son comercializados.

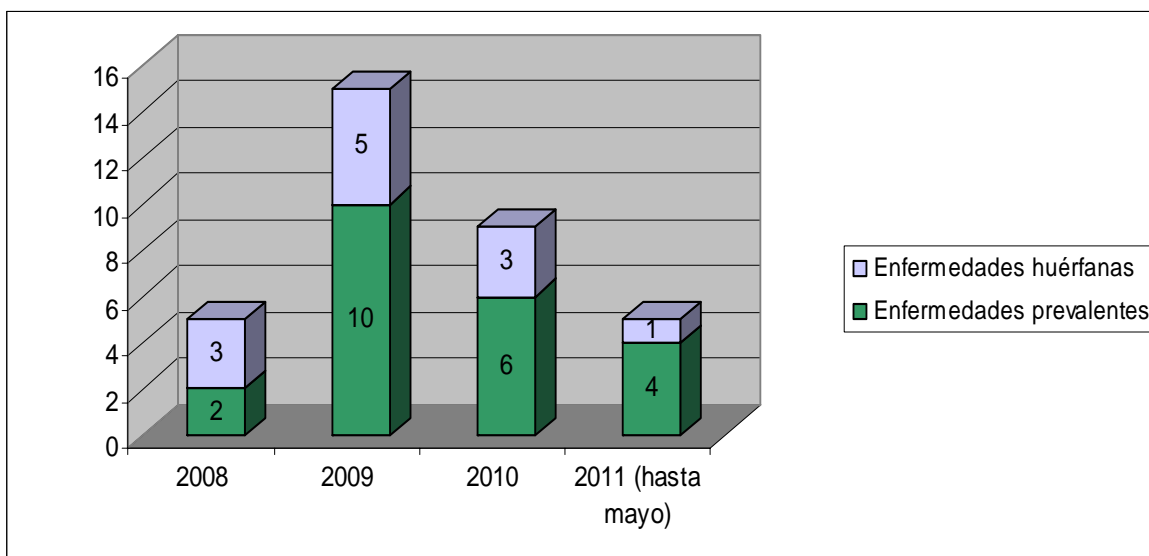
En referencia a los estudios post-autorización de tipo observacional evaluados por el CEIC de Euskadi se aporta la siguiente información



Enfermedades estudiadas EPAS	n	%
Hematología	9	64,3
Endocrino-metabolismo	3	21,4
Oncología	1	7,1
Neumología	1	7,1
Total	14	100

La mayoría de EPAs con medicamentos huérfanos se presentan como EPA ligados a la autorización (EPA-LA), que son aquellos que corresponden a una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento o sean una exigencia de la autoridad competente o formen parte del plan de gestión de riesgos, independientemente de su diseño.

EPA-LA (Base de datos AEMyPS)



DESAFÍOS PENDIENTES

Tanto la Comunidad científica como las Autoridades Sanitarias debemos avanzar en los siguientes retos que contribuirán sin ninguna duda al progreso en la investigación de las enfermedades raras:

- Deben garantizarse la existencia de registros nacionales de pacientes y la creación de centros de referencia
- La comunidad científica requiere del avance en la clasificación y codificación de las enfermedades raras

- Deben dedicarse mayores esfuerzos en demostrar un beneficio clínico significativo
- La Promoción estudios pos-autorización y seguimiento: debería constituir una exigencia a la hora de adjudicar precio y financiación

CONCLUSIONES

Finalmente a modo de conclusión quiero remarcar los siguientes aspectos

1. Debemos incentivar tanto la investigación precomercialización como **posautorización para todo Medicamento Huérfanos autorizado**. En este sentido, desde las administraciones sanitarias debemos contribuir a facilitar **los trámites administrativos**: informe gerente, firma del contrato,....
2. Debemos impulsar las redes de investigación en Enfermedades Raras nacionales e internacionales.
3. Finalmente debe garantizarse que los afectados por estas enfermedades tengan el mismo derecho a recibir medicamentos de igual calidad y con las mismas exigencias de eficacia y seguridad que los pacientes con enfermedades prevalentes

BIBLIOGRAFÍA

- REGLAMENTO (CE) N° 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos
- Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 for implementation of the criteria designation of an orphan medicinal product..
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos, artículo 2.
- Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009