

# Los medicamentos huérfanos en la Unión Europea

## Criterios para definirlos

ELVIRA BEL

**Estos medicamentos son fármacos que van dirigidos a pacientes con enfermedades poco frecuentes y que debido a su baja rentabilidad económica no son objeto de investigación y desarrollo por parte de la industria farmacéutica. Para tratar de evitar esta situación, la Unión Europea ha regulado los criterios para calificar un medicamento como huérfano, y en consecuencia que su promotor reciba los incentivos necesarios para su comercialización.**

**L**os medicamentos huérfanos son los que van destinados a enfermedades de baja prevalencia, lo que supone una baja rentabilidad que difícilmente compensa la inversión que pueda realizar la industria farmacéutica en su investigación y desarrollo, y, por tanto, difícilmente serán tema prioritario en la planificación de nuevos productos.

Por otro lado, el hecho de que sean enfermedades que afectan a un número reducido de enfermos también dificulta el conocimiento de las mismas por parte del personal sanitario, lo que en la mayoría de las situaciones se traduce en un retraso considerable en su diagnóstico. Estas situaciones han llevado a los enfermos que padecen dichas enfermedades a agruparse en asociaciones y federaciones para defender sus intereses. El resultado de sus actividades se ha traducido en la aprobación en diferentes países o bloques de países de normas que incentivan la investigación, desarrollo y comercialización de estos medicamentos; así en 1983 EE UU aprueba la Orphan Drug Act<sup>1</sup>, en 1993 lo hace Japón<sup>2</sup> con la modificación de la normativa que regula la autorización de medicamentos e introduce la regulación de los medicamentos huérfanos, en 1998 lo contempla Australia<sup>3</sup>, y la Unión Europea, a finales del año 1999, aprueba el Reglamento (CE) 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre, que regula los medicamentos

huérfanos<sup>4</sup>. En todas se establecen los criterios en que basarse para calificar el medicamento como huérfano y los incentivos que disfrutará el promotor, de los cuales la UE fija los siguientes:

- Asistencia en la elaboración de protocolos.
- Autorización comunitaria obligatoria (se incluye en el anexo del Reglamento (CE) 726/2004, de 31 de marzo).
- Exención total o parcial de tasas.
- Exclusividad comercial.
- Otros incentivos.

### Criterios para definir el medicamento huérfano

En la Unión Europea se define medicamento huérfano a aquel que se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica que no afecte a más de 5 personas/10.000 UE o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección, que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad grave crónica o de una afección grave y crónica y que resulte improbable que sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la UE genere suficientes beneficios para justificar la inversión y que no existe ningún método satisfactorio en la comunidad, o de existir el nuevo medicamento aportará un beneficio considerable. Es decir, los criterios a cumplir son los siguientes:

- Prevalencia.
- Beneficio no compensa inversión.
- No existe otra alternativa
- Si existe otra alternativa, ésta se demuestra clínicamente superior.

### Prevalencia

En el Reglamento (CE) 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000<sup>5</sup>, se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y definición de "medicamento similar" y "superioridad clínica" y regula la siguiente documentación necesaria para poder definir un medicamento como huérfano:

- Documentos acreditativos de que la enfermedad no afecta a más de 5/10.000 habitantes.
- Información pertinente sobre la afección, con referencias científicas o médicas acreditativas de que ésta pone en peligro la vida o produce incapacidad crónica.
- La documentación deberá recoger o remitir

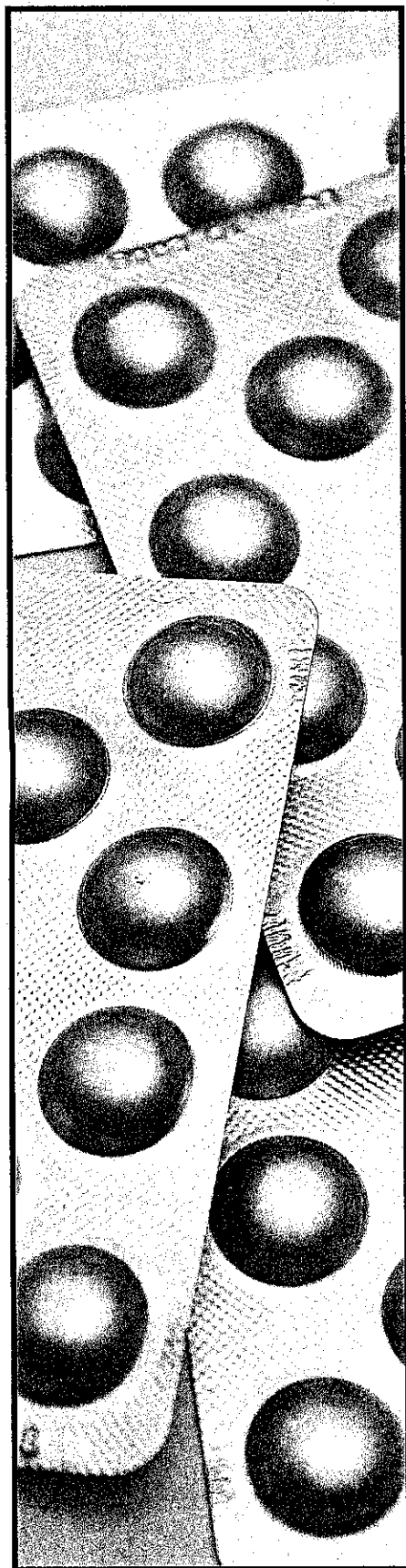
<sup>1</sup> Orphan Drug Act, de 4 de enero de 1983, Public Law 97-414, 1983. Disponible, con sus enmiendas, en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm> (Visitada 21 de julio de 2005).

<sup>2</sup> Pharmaceuticals Affairs Law, capítulo 9.2, de 10 de agosto de 1960, revisada por la Ley nº 96 de 31 de julio de 2002. En: <http://www.jpma.or.jp/12english/par/index.html> Resumen en inglés. Consultado el 21 de julio de 2005.

<sup>3</sup> Enmienda a la Therapeutic Goods Regulation de 18 de diciembre de 1997, publicada en la "Commonwealth of Australia Gazette" de 24 de diciembre. La Therapeutic Goods regulation se encuentra disponible, con sus enmiendas, en: <http://scaleplus.law.gov.au/html/pasteleg/9/25/top.htm>. Consultado a 21 de julio de 2005.

<sup>4</sup> Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, DO L18 de 22 de enero de 2000, sobre medicamentos huérfanos.

<sup>5</sup> El Reglamento (CE) 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril, DOL103, de 128, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de "medicamento similar" y "superioridad clínica".



bibliografía científica pertinente y, en su caso, incluir bases de datos de la UE o de terceros países con las debidas extrapolaciones.

- Información en el caso de que el medicamento se utilice para otras enfermedades poco comunes.

Con objeto de establecer unos criterios unánimes para demostrar la prevalencia de estas enfermedades, la Comisión Europea, en Febrero de 2004, presenta una guía para la aplicación de la designación de medicamentos huérfanos<sup>6</sup>, en ésta se indica, entre otros, que el promotor deberá presentar detalles de la indicación propuesta como huérfana, sea para el diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad rara, y habrá de indicar el Código ATC asignado. Conviene aclarar al respecto que se puede dar, y de hecho se ha dado, que un medicamento que está autorizado para una indicación que se da comúnmente, se pueda solicitar y obtener la designación de huérfano para una indicación que se da raramente, en este caso el promotor debe demostrar la prevalencia de esa indicación en concreto.

Para indicar la prevalencia de la "condición" el documento remite a otro de la Comisión, *Cálculo e información de la prevalencia de la condición para la designación de medicamentos huérfanos*<sup>7</sup>, cuyo objetivo no es otro que ayudar al promotor a establecer la prevalencia de una afección.

Por ejemplo, la prevalencia se calculará de acuerdo con el número de personas con una enfermedad o afección en el tiempo de realizarse la aplicación dividido por la población de la Comunidad en ese momento y se expresará como la proporción de personas afectadas por 10.000 de la Comunidad. Al expresarse como una proporción, el denominador será la población entera de la UE, aunque la población de riesgo sea una parte del total. Esto comporta que enfermedades que puedan parecer bastante comunes estén dentro de la relación 5/10.000, caso que sigue esta regla lo es el cáncer de ovarios.

En el caso de productos para el diagnóstico o prevención de una enfermedad, el límite de 5/10.000 se refiere a las personas que recibirán el tratamiento preventivo o el test diagnóstico y no los afectados por la afección. La referencia se realizará en una base anual.

En otros casos, el criterio de prevalencia no se conoce cuando se presenta la solicitud, entonces ha de haber evidencia razonable de que la estimación es una buena aproximación a la prevalencia real. En las situaciones en las que los datos de prevalencia de toda la Comunidad no se pueden dar y sólo se conocen parcialmente de algunos estados miembros o regiones, en este caso se parte de datos de Estados miembros o de regiones, hay que extrapolarlos a la Comunidad, justificando el procedimiento y explicando como es posible extrapolar estos datos a otros Estados miembros (por ejemplo tomando diferencias étnicas y/o culturales).

<sup>6</sup> Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and the transfer of designations from one sponsor to another, 22 July 2004.  
ENTR/6283/00 Rev 2. Versión final, julio 2004.  
En: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/628300en.pdf> Visitada el 21 de julio de 2005.

<sup>7</sup> Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation. Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) (EMA) COMP/436/01, 26 de marzo de 2002

En el caso de que la indicación huérfana es para un subgrupo de una afección, debe justificarse la evidencia médica para restringir el uso del producto al subgrupo e indicar los métodos o criterios para delimitar este subgrupo de población.

#### Beneficio no compensa la inversión

En el caso de acogerse al criterio de que el beneficio no compensa la inversión realizada por el promotor en la obtención del producto, deberá demostrarse lo siguiente:

#### Costes

- Datos de todos los costes para desarrollo del medicamento.
- Información sobre subvenciones, incentivos fiscales, etcétera, recibidos.
- Costes de desarrollo previstos después de presentar solicitud.
- Gastos de producción, mercadotecnia

Se presentan los datos que se disponen en la fecha de solicitud y los que se prevén para los 10 años siguientes a la autorización.

#### Ingresos

- Ingresos previstos para 10 años.
- Información sobre incidencia y prevalencia de la enfermedad.

#### No existe otra alternativa y si existe, la nueva es clínicamente superior

El Reglamento (CE) 847/2000 define el medicamento similar como:

"Medicamento que contiene uno o varios principios activos similares a los de un medicamento huérfano actualmente autorizado, y que tiene la misma indicación terapéutica."

El medicamento clínicamente superior es el que presenta una ventaja terapéutica o diagnóstica considerable y demostrada respecto a medicamento huérfano autorizado en alguna de las siguientes formas:

- Mayor eficacia demostrada en ensayos clínicos comparativos u otros parámetros sustitutivos.
- Mayor inocuidad para una proporción importante de población.
- Si se demuestra que el medicamento contribuye de otra forma importante al diagnóstico o a la atención del paciente.

#### Conclusión

El criterio básico para establecer un medicamento como huérfano va a ser la prevalencia, al igual que sucede en EE UU que se fija en 7,5 por 10.000 habitantes y en Japón en 4 por 10.000. Los promotores que deseen obtener el calificativo de huérfano para un medicamento deberán demostrar dicha prevalencia siguiendo las indicaciones antes referenciada; sin embargo, el cometido no será fácil porque las características de estas enfermedades dificultan el diagnóstico de los enfermos y a su vez el registro de pacientes. Por tanto, el reto de los estudios epidemiológicos de este tipo de enfermedades se considera básico y fundamental para facilitar la comercialización de los medicamentos huérfanos. Siguiendo estos criterios, en la actualidad se han designado por la Agencia Europea de Medicamentos 284 medicamentos huérfanos y autorizado para su comercialización 21.

Elvira Bel Prieto.

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona.

Miembro del Grupo de Investigación Terapéutica sobre Enfermedades Raras (GITER) de la Red REPIER.