



**CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS**

# **Punto Farmacológico nº 112**

## **Enfermedades raras y medicamentos huérfanos**

**Febrero 2017**

## **ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS: ESTADO DE SITUACIÓN EN 2017**

### **INTRODUCCIÓN**

*El Día Mundial de las Enfermedades Raras (World Rare Disease Day) se celebra todos los años el 28 de Febrero, con el fin de sensibilizar a la sociedad y a las instituciones nacionales e internacionales sobre estas enfermedades, y ayudar a tomar conciencia real sobre la situación especialmente delicada en la que viven gran parte de los pacientes afectados y, también en buena medida, sus familiares y cuidadores.*

Afortunadamente, cada vez son más las instituciones y organizaciones que participan en la divulgación de esta problemática y participan en su resolución. En esta línea se inscriben las campañas realizadas por otros Colegios Oficiales de Farmacéuticos y entidades de distribución farmacéutica, en coordinación con la **Federación y Fundación de Enfermedades Raras**, con el objetivo de facilitar a pacientes con enfermedades raras los productos sanitarios necesarios para paliar las enfermedades que padecen y que suponen en muchas ocasiones un alto coste para cada paciente. Por su parte, el **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** ha estado implicado desde el principio en este movimiento de sensibilización y afrontamiento de este grave problema sanitario y social, a través de la colaboración institucional, participando activamente en los congresos y manteniendo de forma permanente fuentes de información contrastada y actualizada sobre esta materia a través de sus medios de comunicación telemáticos (*Portalfarma*) e impresos (*Farmacéuticos* y *Panorama Actual del Medicamento*).

### **ENFERMEDADES RARAS**

*En la Unión Europea se define<sup>1</sup> como enfermedad rara aquella que tiene una prevalencia inferior a 50 casos por 100.000 habitantes (1:2.000), mientras que en Estados Unidos se define como aquella que afecta a menos de 200.000 personas en ese país (lo que supone una prevalencia de 1:1.200, aproximadamente), y en Japón es de 40 por 100.000 (1:2.500). Con estos parámetros, el número máximo de pacientes de una enfermedades concreta para que pueda ser considerada rara sería de 253.500 en toda la Unión Europea (507 millones, estimación para 2016) y de aproximadamente 23.300 en España (46,6 millones a 1 de enero de 2016, según el padrón municipal<sup>2</sup>). Asimismo, se define como enfermedad ultra-rara aquella que afecta a una persona por cada 50.000 habitantes<sup>3</sup>*

*No obstante, una enfermedad rara no solo se define en función de su baja prevalencia sino también por su relevancia clínica. En este sentido, debe tratarse de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una discapacidad crónica o grave, o pueda implicar una merma notable de la calidad de vida del paciente.*

*Se han descrito aproximadamente 6.000 enfermedades raras, que afectan globalmente al 7% de la población, lo que permite estimar la población conjunta de este tipo de pacientes en más de 35 millones en la Unión Europea y de 3,3 millones en España. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas enfermedades pueden ser raras en un área geográfica determinada o en una población concreta pero no en otras, como consecuencia de factores genéticos, condiciones*

<sup>1</sup> Reglamento (CE) No 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos y de la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 9 de marzo de 2011 relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.

<sup>2</sup> Último dato publicado (9 de febrero de 2015) por el Instituto Nacional de Estadística.

<sup>3</sup> Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

ambientales, difusión de agentes patógenos, estilo de vida, etc. Más del 80% de estas enfermedades tienen un origen genético y aunque frecuentemente se asocia la idea de enfermedad rara con el de infancia, en realidad más de la mitad de los casos comienzan a manifestarse clínicamente durante la vida adulta. En conjunto, afectan a un 3-4% de todos los recién nacidos. Desgraciadamente, solo se dispone de conocimiento científico detallado sobre menos de 1.000 enfermedades raras y tratamiento farmacológico específico (activo sobre la causa, los factores patológicos implicados o la historia natural de la enfermedad rara) sobre poco más de 100.

Según la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)<sup>4</sup>, las enfermedades raras son, en su mayor parte, crónicas y degenerativas; aproximadamente un 65% de ellas son graves e invalidantes y se caracterizan por un comienzo precoz en la vida (2 de cada 3 aparecen antes de los dos años), dolores crónicos (1 de cada 5 enfermos), presentan un déficit de desarrollo motor, sensorial o intelectual en la mitad de los casos que originan una discapacidad en la autonomía (1 de cada 3 casos); finalmente, en casi la mitad de los casos el pronóstico vital está en juego, ya que a las enfermedades raras se le puede atribuir el 35% de las muertes antes de un año, del 10% entre 1 y 5 años y el 12% entre los 5 y 15 años.

FEDER estima<sup>5</sup> que el promedio de tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas hasta la consecución del diagnóstico es de 5 años. En uno de cada cinco casos transcurren 10 o más años hasta lograr el diagnóstico adecuado. El retraso diagnóstico tiene diversas consecuencias. La más frecuente es no recibir ningún apoyo ni tratamiento (40,9%), aunque también destacan el haber recibido un tratamiento inadecuado (26,7%) y el agravamiento de la enfermedad (26,8%).

Según esta misma fuente, el 46,6% de las personas no se sienten satisfechos con la atención sanitaria que reciben por motivo de su enfermedad. Sólo el 6% de los afectados utiliza medicamentos huérfanos, aunque el 51% de estos pacientes tienen dificultades para acceder a los mismos. Prácticamente la mitad de los afectados ha tenido que viajar en los últimos dos años fuera de su provincia a causa de su enfermedad; de estas personas, cerca del 40% de las personas se han desplazado 5 o más veces en busca de diagnóstico o tratamiento. El 17% de los pacientes no ha podido viajar aunque lo ha necesitado.

**Orphanet** es un consorcio de alrededor de 40 países, coordinado por el equipo francés del INSERM. Está dirigido por diferentes comités que, de forma independiente, supervisan el proyecto a fin de garantizar su coherencia, evolución y fiabilidad. Entre las actividades que realiza, está la revisión sistemática de la literatura para proporcionar una estimación de la prevalencia de las enfermedades raras en Europa, que publica de forma regular.

En el último informe publicado<sup>6</sup> (noviembre 2016) sobre prevalencia<sup>7</sup> de enfermedades raras en Europa, se recopilan datos de unas 800 enfermedades raras. Según este informe, las enfermedades raras con una mayor prevalencia ( $\geq 50$  casos al año por 100.000 habitantes) son: trombocitopenia aloimmune fetal y neonatal (112,5 casos por 100.000 habitantes), meningocela posterior (100,0), síndrome de Down (95,0), anomalías del tubo neural (91,1), tumor de las glándulas endocrinas (64,0), paladar hendido (53,6), lupus eritematoso cutáneo (50,0), síndrome 47, XYY (50,0), ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (50,0),

<sup>4</sup> <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras>

<sup>5</sup> <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/enfermedades-raras-en-cifras>

<sup>6</sup> Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Nº 2 Noviembre 2016. Lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos publicados.

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por prevalencia decreciente o casos .pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf)

<sup>7</sup> Para las enfermedades congénitas, la prevalencia se estima que:  $Prevalencia = prevalencia\ al\ nacimiento \times (expectativa\ de\ vida\ del\ paciente / expectativa\ de\ vida\ de\ la\ población\ general)$ . Cuando sólo están documentados los datos de incidencia, la prevalencia se estima si es posible, de modo que  $Prevalencia = incidencia \times duración\ media\ de\ la\ enfermedad$ .

iniencefalia (50,0), neumonía causada por infección por *Pseudomonas aeruginosa* (50,0) y agenesia renal unilateral (50,0)

Algunas enfermedades raras que han conseguido un cierto grado de notoriedad pública tiene una prevalencia estimada inferior a las anteriores: *esclerodermia* (42:100.000), *policetemia vera* (1,9), *retinosis pigmentaria* (26,7), *tetralogía de Fallot* (34,0), *déficit de alfa-1 antitripsina* (20,0), *púrpura trombocitopénica inmune* (6,8) o *fibrosis quística* (mucoviscidosis, 7,4).

En el extremo inferior de la lista, figuran como las enfermedades con menor prevalencia (entre las citadas en el mencionado informe): *anotia* (0,028 casos por 100.000; es decir: 2,8 casos por 10.000.000 habitantes), *difalia* (0,02), *mucopolisacaridosis tipo 7* (0,01), *sirenomelia* (0,01), *enfermedad de Gaucher tipo 2* (0,01), *síndrome de Klippel-Trénaunay* (0,007), *Síndrome de Hutchinson-Gilford* (0,005), *poliomielitis en pacientes con inmunodeficiencias consideradas de riesgo* (0,0008).

## MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Un medicamento huérfano es aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado.

En la Unión Europea se ha afrontado el problema desde la perspectiva comunitaria para aunar esfuerzos en la recogida de información epidemiológica y científica, puesto que al haber pocos pacientes y muy diseminados por la Comunidad su control se hace más difícil si se hace por cada Estado miembro por separado. A finales de 1999 aprobó un Reglamento donde los definió legalmente, entrando en vigor en 2000. Implica un **registro centralizado obligatorio** para todos los países de la Unión, a través de la **Agencia Europea de Medicamentos** (EMA), aunque no todos los medicamentos autorizados en la EMA están efectivamente comercializados en cada uno de los Estados Miembros de la Unión Europea. En Estados Unidos, la iniciativa legal fue anterior, con la *Orphan Drug Act*, de 1983.

Como criterios generales, la regulación europea de los medicamentos huérfanos emplea el *registro centralizado obligatorio* y la aplicación de *incentivos para la industria farmacéutica*, basados en la exclusividad del mercado para un medicamento huérfano, durante 10 años del tratamiento para esa enfermedad rara, de tal manera que solo se aprobará otro medicamento huérfano para la misma indicación si aporta un beneficio considerable. También se establecen exenciones y reducciones de tasas de asesoramiento, registro e inspección por la EMA. En Estados Unidos, la exclusividad de mercado a un medicamento huérfano se está aplicando desde 1983, tras la aprobación de la *Orphan Drug Act*.

En la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) existe un **Comité de Medicamentos Huérfanos** (COMP, *Committee for Orphan Medicinal Products*), que es responsable de revisar las solicitudes de **designación** de medicamento huérfano para aquellos productos que pretenden desarrollar para el diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades raras. También es responsable de asesorar a la Comisión Europea sobre el establecimiento y desarrollo de una política europea sobre medicamentos huérfanos, y asistir a la Comisión en el diseño de guías y comunicaciones internacionales sobre la materia.

Es importante tener en cuenta que la **designación** de un medicamento como huérfano por el COMP es solo un paso preliminar y **no garantiza su uso en la condición designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y calidad** necesarios para la concesión de la **autorización de comercialización**. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo serán evaluados tras presentar la correspondiente solicitud de autorización de comercialización, evaluación que es realizada por el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la EMA. Una vez autorizada la comercialización por la Comisión Europea,

cada Estado de la Unión Europea establece las condiciones administrativas y económicas de dispensación farmacéutica en su ámbito territorial. Desde noviembre de 2007 es posible utilizar un **procedimiento administrativo común** para la EMA europea y la FDA (*Food & Drug Administration*) estadounidense, para solicitar la designación de un medicamento huérfano.

### Designación y autorización de medicamentos huérfanos

Tal como aparece en la Tabla 1, desde la puesta en marcha del COMP, en el año 2000, éste ha recibido hasta el 31 de diciembre de 2016 un total 2.715 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos, evaluando un total de 2.544 y dictaminando una opinión favorable para casi tres de cada cuatro (71,8%).

**Tabla 1. Designación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea<sup>8</sup>**

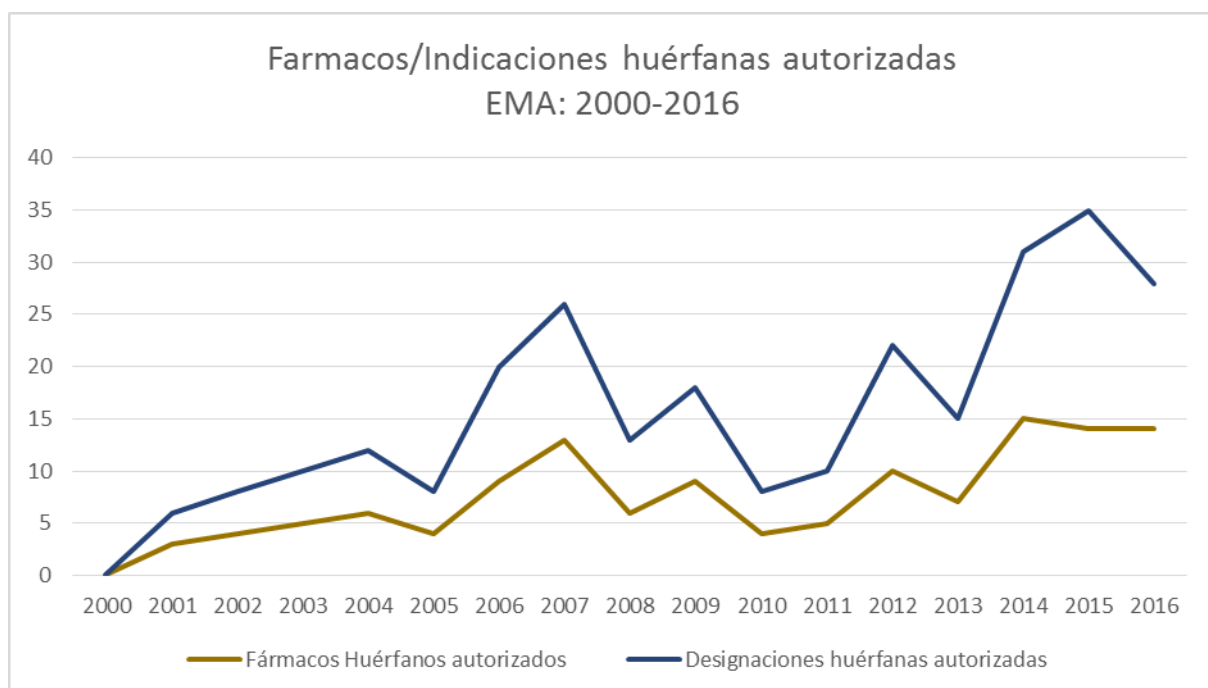
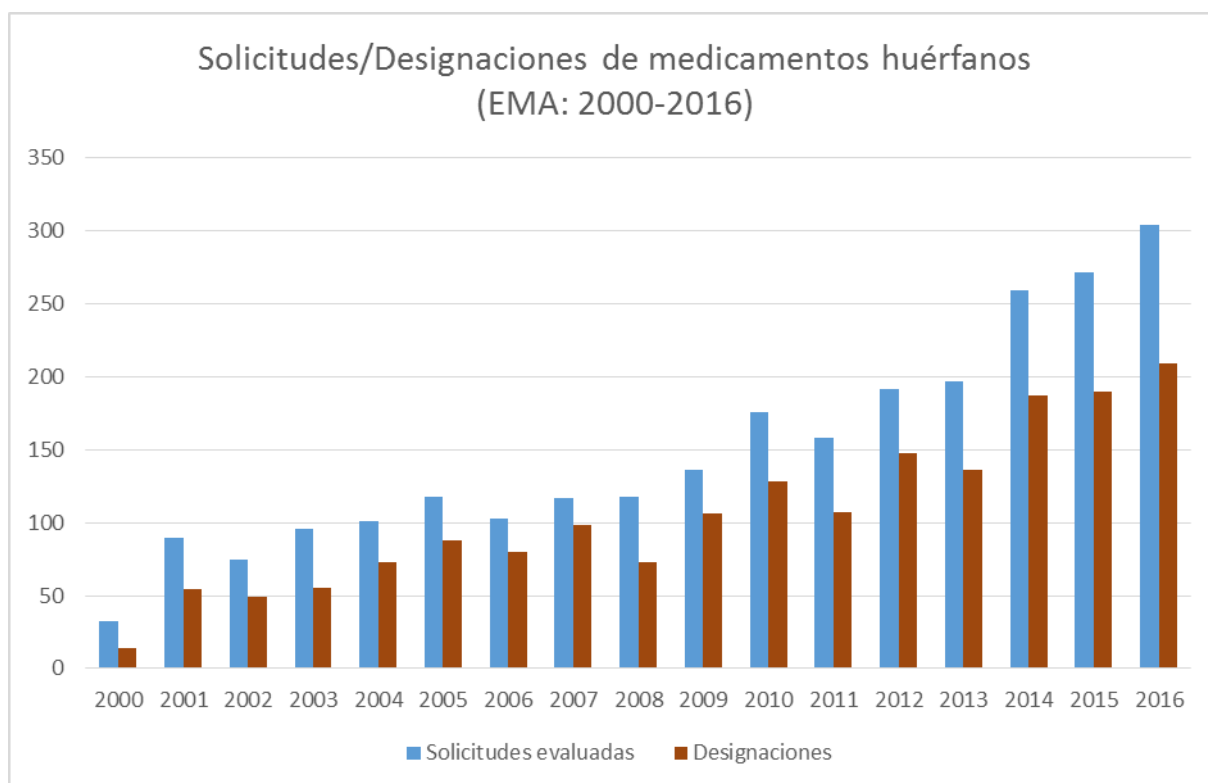
Año	Solicitudes remitidas	Solicitudes evaluadas	Opiniones Positivas	(%)	Solicitudes Retiradas	(%)	Opiniones Negativas Finales	(%)	Designaciones	Fármacos Huérfanos autorizados	Designaciones huérfanas autorizadas <sup>9</sup>
2016	330	304	220	72,4%	82	27,0%	2	0,7%	209	14	14
2015	258	272	177	65,1%	94	34,6%	1	0,4%	190	14	21
2014	329	259	196	75,7%	62	23,9%	2	0,8%	187	15	16
2013	201	197	136	69,0%	60	30,5%	1	0,5%	136	7	8
2012	197	192	139	72,4%	52	27,1%	1	0,5%	148	10	12
2011	166	158	111	70,3%	45	28,5%	2	1,3%	107	5	5
2010	174	176	123	69,9%	51	29,0%	2	1,1%	128	4	4
2009	164	136	113	83,1%	23	16,9%	0	0,0%	106	9	9
2008	119	118	86	72,9%	31	26,3%	1	0,8%	73	6	7
2007	125	117	97	82,9%	19	16,2%	1	0,9%	98	13	13
2006	104	103	81	78,6%	20	19,4%	2	1,9%	80	9	11
2005	118	118	88	74,6%	30	25,4%	0	0,0%	88	4	4
2004	108	101	75	74,3%	22	21,8%	4	4,0%	73	6	6
2003	87	96	54	56,3%	37	38,5%	1	1,0%	55	5	5
2002	80	75	43	57,3%	32	42,7%	2	2,7%	49	4	4
2001	83	90	62	68,9%	26	28,9%	1	1,1%	54	3	3
2000	72	32	26	81,3%	3	9,4%	0	0,0%	14	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>2.715</b>	<b>2.544</b>	<b>1.827</b>	<b>71,8%</b>	<b>689</b>	<b>27,1%</b>	<b>23</b>	<b>0,9%</b>	<b>1.795</b>	<b>128</b>	<b>142</b>

En la tabla 1 se puede apreciar el incremento constantemente progresivo de solicitudes de designación de informes favorables, totalizando 1.827 designaciones de medicamentos huérfanos en el periodo 2000-16.

<sup>8</sup> **European Medicines Agency (EMA)**. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. January 2017.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2017/02/WC500220635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/02/WC500220635.pdf)

<sup>9</sup> Indicaciones designadas que están incluidas en los medicamentos huérfanos autorizados.



Desde el año 2000 (inicio del registro de medicamentos huérfanos en la Unión Europea) hasta el 20 de febrero de 2017, se han autorizado un total de 129 medicamentos huérfanos, de los que 90 mantienen este estatus (Tabla 2), aunque 35 de ellos han perdido tal condición por haber transcurrido más de 10 años desde su autorización o por otros motivos (Tabla 3); igualmente, 4 medicamentos huérfanos inicialmente autorizados han sido retirados del mercado (Tabla 4). De



los 90 medicamentos huérfanos actualmente autorizados, como puede apreciarse en la tabla 2, 42 son antineoplásicos e inmunomoduladores (L) y 15 son fármacos para metabolopatías congénitas (A).

**Tabla 2. Medicamentos autorizados en la Unión Europea que mantienen el estatus de Medicamento Huérfano (O)**

Principio Activo	Medicamento®	GT	Laboratorio	Autorizado	Indicación
Cólico, ácido	Kolbam	A05	Retrophin	20/11/2015	Trastornos congénitos de la síntesis primaria de ácidos biliares
Cólico, ácido	Kolbam	A05	FGK	04/04/2014	Deficiencia congénita de ácidos biliares
Cólico, ácido	Orphacol	A05	CTRS	12/09/2013	Deficiencia congénita de ácidos biliares
Obeticolico, ácido	Ocaliva	A05	Intercept	12/12/2016	Colangitis biliar primaria
Asfotasa alfa	Strensiq	A16	Alexion	28/08/2015	Hipofosfatasia
Betaina	Cystadane	A16	Orphan Europe	15/02/2007	Homocistinuria
Eliglustat	Cerdelga	A16	Genzyme	19/01/2015	Enfermedad de Gaucher de tipo 1
Elosulfasa alfa	Vimizim	A16	BioMarin	28/04/2014	Mucopolisacaridosis IV <sub>A</sub> (síndrome de Morquio A)
Fenilbutirato de glicerilo	Ravicti	A16	Horizon	27/11/2015	Trastornos del ciclo de la urea
Mercaptamina	Procysbi	A16	Raptor	06/09/2013	Cistinosis nefropática
Migalastat	Galafold	A16	Amicus	26/05/2016	Enfermedad de Fabry
Sapropterina	Kuvan	A16	Merck Serono	02/12/2008	Fenilcetonuria
Sebelipasa alfa	Kanuma	A16	Alexion	28/08/2015	Déficit lisosómico de lipasa ácida
Teduglutide	Revestive	A16	NPS	30/08/2012	Síndrome del intestino corto
Velaglucerasa alfa	Vpriv	A16	Shire	26/08/2010	Enfermedad de Gaucher
Defibrotida	Defitelio	B01	Gentium	18/10/2013	Enfermedad hepática veno-oclusiva
Albutreponacog alfa	Idelvion	B02	CSL Behring	11/05/2016	Hemofilia B
Eftreponacog alfa	Alprolix	B02	Swedish Orphan Biovitrum	12/05/2016	Hemofilia B
Factor X humano	Coagadex	B02	Bio Products	16/03/2016	Déficit de Factor X
Romiplostim	Nplate	B02	Amgen	04/02/2009	Púrpura trombocitopénica idiopática
Icatibant	Firazyr	C01	Shire	11/07/2008	angioedema hereditario
Ambrisentan	Volibris	C02	Glaxo	21/04/2008	Hipertensión pulmonar
Macitentan	Opsumit	C02	Actelion	20/12/2013	Hipertensión pulmonar
Riociguat	Adempas	C02	Bayer	27/03/2014	Hipertensión pulmonar tromboembólica
Alipogen tiparvovec	Glybera	C10	uniQure	25/10/2012	Deficiencia de lipoproteína lipasa
Afamelanotida	Scenesse	D02	Clinuvel	22/12/2014	Protoporfiria eritropoyética
Bromelaina	NexoBrid	D03	Teva	18/12/2012	Quemaduras
Mecasermia	Increlex	H01	Ipsen	03/08/2007	Deficiencia primaria de IGF-1
Pasireotido	Signifor	H01	Novartis	24/04/2012	Enfermedad de Cushing
Hidrocortisona	Plenadren	H02	ViroPharma	03/11/2011	Insuficiencia adrenal
Aztreonam	Cayston	J01	Gilead	21/09/2009	Infección por Pseudomonas en fibrosis quística
Tobramicina	Tobi Podhaler	J01	Novartis	20/07/2011	Infección por Pseudomonas en fibrosis quística
Isavuconazol	Cresemba	J02	Basilea	15/10/2015	Aspergilosis y mucormicosis invasivas
Ketoconazol	Ketoconazole HRA	J02	HRA	19/11/2014	Síndrome de Cushing
4-Aminosalicílico, ácido	Granupas	J04	Lucane	07/04/2014	Tuberculosis multirresistente
Bedaquilina	Sirturo	J04	Janssen Cilag	05/03/2014	Tuberculosis multirresistente
Delamanid	Delyba	J04	Otsuka	28/04/2014	Tuberculosis multirresistente
5-Aminolevulínico, ácido	Gliolan	L01	Medac	07/09/2007	Visualización de glioma maligno
Azacitidina	Vidaza	L01	Celgene	17/12/2008	Trasplante de médula ósea
Blinatumomab	Blicyto	L01	Amgen	23/11/2015	Leucemia Linfoblástica aguda
Bosutinib	Bosulif	L01	Pfizer	27/03/2013	Leucemia mieloide crónica
Brentuximab	Adcetris	L01	Takeda	25/10/2012	Linfoma de Hodgkin
Cabozantinib	Cometriq	L01	TMC	21/03/2014	Cáncer medular de tiroides
Carfilzomib	Kyprolis	L01	Amgen	19/11/2015	Mieloma múltiple

Células T alogénicas genéticamente modificadas	Zalmoxis	L01	MolMed	18/08/2016	Trasplante de células madre hematopoyéticas
Daratumumab	Darzalex	L01	Janssen Cilag	20/05/2016	Mieloma múltiple
Decitabina	Dacogen	L01	Janssen-Cilag	20/09/2012	Leucemia mieloide aguda
Dinutuximab	Unituxin	L01	United Therapeutics	14/08/2015	Neuroblastoma
Everolimus	Votubia	L01	Novartis	02/09/2011	Astrocitoma de células gigantes
Hidroxycarbamida	Siklos	L01	Addmedica	29/06/2007	Anemia falciforme
Ibrutinib	Imbruvica	L01	Janssen Cilag	21/10/2014	Linfoma de células del manto
Irinotecán	Onivyde	L01	Baxalta	14/10/2016	Cáncer de páncreas
Ixazomib	Ninlaro	L01	Takeda	21/11/2016	Mieloma múltiple
Lenvatinib	Lenvima	L01	Eisai	28/05/2015	Cáncer de tiroides
Mercaptopurina	Xaluprine	L01	Nova	09/03/2012	Leucemia linfoblástica aguda
Nelarabina	Atriance	L01	Glaxo	22/08/2007	Leucemia linfoblástica aguda de células T
Nilotinib	Tasigna	L01	Novartis	19/11/2007	Leucemia mielógena crónica
Nintedanib	Ofev	L01	Boehringer Ingelheim	15/01/2015	Fibrosis pulmonar idiopática
Obinutuzumab	Gazyvaro	L01	Roche	23/07/2014	Leucemia linfocítica crónica
Ofatumumab	Arzerra	L01	Glaxo	19/04/2010	Leucemia linfocítica crónica
Olaparib	Lynparza	L01	AstraZeneca	16/12/2014	Cáncer de ovario
Olaratumab	Lartruvo	L01	Eli Lilly	09/11/2016	Sarcoma de tejidos blandos
Panobinostat	Farydak	L01	Novartis	28/08/2015	Mieloma múltiple
Ponatinib	Iclusig	L01	Ariad	01/07/2013	Leucemia mieloide crónica
Temsirolímús	Torisel	L01	Pfizer	19/11/2007	Carcinoma de células renales
Tiotepa	Tepadina	L01	Adienne	15/03/2010	Trasplante de médula ósea
Trabectedina	Yondelis	L01	Pharma Mar	17/09/2007	Sarcoma de tejidos blandos
Venetoclax	Venclyxto	L01	Abbvie	05/12/2016	Leucemia linfocítica crónica
Fracción celular autóloga enriquecida CD34+	Strimvelis	L03	GlaxoSmithKline	26/05/2016	Inmunodeficiencia severa combinada
Histamina	Ceplene	L03	Meda	07/10/2008	Leucemia mieloide aguda
Mifamurtida	Mepact	L03	Takeda	06/03/2009	Osteosarcoma
Plerixafor	Mozobil	L03	Genzyme	31/07/2009	Movilización de células hemotopoyéticas
Eculizumab	Soliris	L04	Alexion	20/06/2007	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Lenalidomida	Revlimid	L04	Celgene	14/06/2007	Mieloma múltiple
Pirfenidona	Esbriet	L04	InterMune	28/02/2011	Fibrosis pulmonar idiopática
Pomalidomida	Imnovid	L04	Celgene	05/08/2013	Mieloma múltiple
Siltuximab	Sylvant	L04	Janssen Cilag	22/05/2014	Enfermedad de Castleman
Talidomida	Thalidomide Celgene	L04	Celgene	16/04/2008	Mieloma múltiple
Ataluren	Translarna	M09	PTC	31/07/2014	Distrofia muscular de Duchenne
Rufinamida	Inovelon	N03	Eisai	16/01/2007	Síndrome de Lennox Gastaut
Tasimelteon	Hettloz	N05	Vanda	03/07/2015	Trastorno circadiano del sueño-vigilia
Cafeína	Peyona	N06	Chiesi	02/07/2009	Apnea primaria neonatal
Amifampridina	Firdapse	N07	BioMarin	23/12/2009	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Idebenona	Raxone	N07	Santhera	08/09/2015	Neuropatía óptica hereditaria de Lebers
Pitolisant	Wakix	N07	Bioproject	31/03/2016	Narcolepsia
Tafamidis	Vyndaqel	N07	Pfizer	16/11/2011	Amiloidosis transtiretina
Manitol	Bronchitol	R05	Pharmaxis	13/04/2012	Fibrosis quística
Ivacaftor	Kalydeco	R07	Vertex	23/07/2012	Fibrosis quística
Células epiteliales corneales autólogas	Holoclar	S01	Chiesi	17/02/2015	Deficiencia de células madre liméricas
Edotreótido	SomaKit TOC	V09	Advancedd Accelerator	08/12/2016	Diagnóstico por imagen (PET)



**Tabla 3. Medicamentos autorizados en la Unión Europea inicialmente designados como Medicamentos Huérfanos (O), que han perdido (>10 años) o renunciado ese estatus**

Principio Activo	Medicamento®	GT	Laboratorio	Autorizado	Indicación
Agalsidasa alfa	Replgal	A16	Shire	03/08/2001	Enfermedad de Fabry
Agalsidasa beta	Fabrazyme	A16	Genzyme	03/08/2001	Enfermedad de Fabry
Alglucosidasa alfa	Myozyme	A16	Genzyme	29/03/2006	Enfermedad de Pompe
Anagrelida	Xagrid	L01	Shire	16/11/2004	Trombocitemia esencial
Bosentan	Tracleer	C02	Actelion	15/05/2002	Hipertensión pulmonar
Busulfan	Busilvex	L01	Pierre Fabre	09/07/2003	Trasplante de médula ósea
Canakinumab	Ilaris	L04	Novartis	23/10/2009	Síndromes periódicos asociados a criopirinas
Carglúmico, ácido	Carbaglu	A16	Orphan Europe	24/01/2003	Hiperamonemia por déficit enzimático
Catridecacog	Novothirteen	B02	Novo Nordisk	03/09/2012	Déficit congénito de Factor XIII
Cladribina	Litak	L01	Lipomed	14/04/2004	Leucemia de células peludas
Clofarabina	Evoltra	L01	Genzyme	29/05/2006	Leucemia linfoblástica aguda de células T
Dasatinib	Sprycel	L01	Bristol-Myers Squibb	20/11/2006	Leucemia mieloide crónica
Deferasirox	Exjade	V03	Novartis	28/08/2006	Sobrecarga crónica de hierro
Dexrazoxano	Savene	V03	Norgine	28/07/2006	Extravasación de antraciclinas
Eltrombopag	Revolade	B02	Glaxo Smith Kline	11/03/2010	Púrpura trombocitopénica idiopática
Estiripentol	Diacomit	N03	Biocodex	04/01/2007	epilepsia generalizada
Everolímús	Afinitor	L01	Novartis	05/06/2007	Cáncer de células renales
Galsulfasa	Naglazyme	A16	BioMarin	24/01/2006	Mucopolisacaridosis VI
Ibuprofeno	Pedea	C01	Orphan Europe	29/07/2004	Conducto arterioso patente
Idursulfasa	Elaprase	A16	Shire	08/01/2007	Síndrome de Hunter
Iloprost	Ventavis	B01	Bayer	16/09/2003	Hipertensión pulmonar
Imatinib	Glivec	L01	Novartis	07/11/2001	Varios cánceres
Laronidasa	Aldurazyme	A16	Genzyme	14/02/2001	Mucopolisacaridosis I
Miglustat	Zavesca	A16	Actelion	20/11/2002	Enfermedad de Gaucher
Nitisinona	Orfadin	A16	Swedish Orphan Biovitrum	21/02/2005	Tirosinemia hereditaria de tipo 1
Oxibato sódico	Xyrem	N07	UCB	13/10/2005	Narcolepsia/Cataplejía
Pegvisomant	Somavert	H01	Pfizer	13/11/2002	Acromegalia
Ramucirumab	Cyramza	L01	Lilly	19/12/2014	Cáncer de estómago
Ruxolitinib	Jakavi	L01	Novartis	23/08/2012	Mielofibrosis primaria
Sildenafil	Revatio	G04	Pfizer	28/10/2005	Hipertensión pulmonar
Sorafenib	Nexavar	L01	Bayer	19/07/2006	Carcinoma hepatocelular
Sunitinib	Sutent	L01	Pfizer	19/07/2006	Cáncer de células renales
Tríoído de arsénico	Trisenox	L01	Teva	05/03/2002	Leucemia promielocítica
Ziconotida	Prialt	N02	Eisai	21/02/2005	Dolor crónico
Zinc, acetato	Wilzin	A16	Orphan Europe	13/10/2004	Enfermedad de Wilson

**Tabla 4. Medicamentos autorizados en la Unión Europea inicialmente designados como Medicamentos Huérfanos (O), que han sido retirados del mercado farmacéutico.**

Principio Activo	Medicamento®	GT	Laboratorio	Autorizado	Indicación
Celecoxib	Onsenal	L01	Pfizer	24/03/2011	Poliposis adenomatosa familiar
Porfímero sódico	PhotoBarr	L01	Pinnacle	24/04/2012	Esófago de Barret
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	L04	Regeneron	24/10/2012	Síndromes periódicos asociados a criopirinas
Sitaxentan	Thelin	C02	Pfizer	02/03/2011	Hipertensión pulmonar

### Beneficio significativo y plausibilidad médica

Un aspecto muy relevante de la designación como medicamento huérfano es que ésta solo podrá hacerse “si el Patrocinador puede establecer que no existe un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la

Unión Europea o, si tal método existe, que el nuevo medicamento supondrá un **beneficio significativo** para aquellos afectados por tal condición”, según se especifica en el artículo 3 de la Regulación 141/2000. En este sentido, el concepto de **beneficio significativo** es definido como “una ventaja clínicamente relevante o una contribución importante para el cuidado del paciente” en la regulación oficial, para lo cual habrá de realizarse una justificación basada en principios farmacológicos bien establecidos y datos preclínicos rigurosos o datos clínicos, aunque sean preliminares o de casuística muy reducida.

El concepto de beneficio significativo está estrechamente relacionado con el de **plausibilidad médica**, relativa a la solidez científica de los argumentos y de los datos preliminares que permiten extrapolar el potencial beneficio terapéutico con un margen razonable de seguridad.

## LOS FARMACÉUTICOS, LAS ENFERMEDADES RARAS Y LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los farmacéuticos españoles han mantenido un interés permanente en el ámbito de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, colaborando desde hace muchos años con las organizaciones de pacientes, tanto desde una perspectiva profesional sanitaria como en la sensibilización social sobre grave problema. La participación profesional de los farmacéuticos, más allá de sus obvias responsabilidades asistenciales y de control de los medicamentos en el ámbito de su actuación (comunitaria u hospitalaria), se complementa particularmente en el caso de los farmacéuticos comunitarios con la posibilidad de suministrar información a un amplio sector de la población y redirigir a pacientes no diagnosticados y a sus cuidadores a los centros sanitarios y dependencia oficiales, donde pueden recibir una respuesta especializada y eficaz a su problema.

Como muestra de la precoz implicación de los farmacéuticos en la atención a los pacientes afectados por enfermedades raras, el *Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla (RICOF Sevilla)* organizó en febrero del año 2000, con la colaboración del *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*, el I Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras, un encuentro entre investigadores, profesionales sanitarios, responsables de las administraciones públicas y pacientes, en el que se debatió la evolución en esta área y la forma de transformar los avances científicos en prestaciones sanitarias y sociales específicas. Este encuentro internacional se ha venido repitiendo regularmente, habiéndose constituido en un auténtico referente en el ámbito de las enfermedades raras y de los medicamentos huérfanos a nivel internacional.

Diecisiete años después de este primer congreso, se ha celebrado en Sevilla entre los días 16 y 18 de febrero de 2017 el VIII Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras<sup>10</sup>, organizado por el RICOF Sevilla, con el lema “Enfermedades Raras, un compromiso en Red”. Sus conclusiones son las siguientes:

1. La particular vulnerabilidad de los pacientes con enfermedades raras requiere que las autoridades sanitarias asuman una mayor proactividad para impedir la promoción comercial, distribución y venta de productos milagro y otros con escaso beneficio clínico, para evitar generar falsas expectativas de curación en los pacientes y cuidadores.

<sup>10</sup>

[http://www.farmaceticosdesevilla.es/viii-congreso-internacional-de-medicamentos-huerfanos-y-enfermedades-raras\\_aa344.html](http://www.farmaceticosdesevilla.es/viii-congreso-internacional-de-medicamentos-huerfanos-y-enfermedades-raras_aa344.html)

2. La financiación pública y privada de la investigación debe ser transparente y justificada. Es importante conocer los éxitos y los fracasos para poder seguir avanzando. Todos los pacientes requieren una sensibilidad única por parte de la sociedad civil y de las autoridades sanitarias.
3. Persiste una significativa desigualdad efectiva en el acceso real a los tratamientos de las enfermedades raras y, en particular, a los medicamentos huérfanos. Es preciso un esfuerzo especial para revertir esta situación.
4. El peregrinaje permanente en busca de un diagnóstico y tratamiento de los pacientes que aún no los tienen, exige promover iniciativas encaminadas a interrelacionar investigadores y profesionales sanitarios en torno al estudio coordinado y compartido de pacientes no diagnosticados.
5. La futura adaptación de todos los registros existentes a mecanismos modernos e interoperables, junto a las garantías éticas y empoderamiento de los pacientes, será la clave de la aplicación eficiente de los resultados en investigación.
6. Las asociaciones de pacientes con enfermedades raras deben participar en el diseño y promoción de ensayos clínicos para adaptarlos a las condiciones reales. Los plazos exigidos por la investigación clínica deben ser convenientemente explicados a los pacientes y cuidadores a fin de favorecer la colaboración y coordinación.
7. Las asociaciones de pacientes con enfermedades raras deben adquirir la importancia ejecutiva y organizativa, participando dentro de la estructura oficial y científica, con el fin de atender a las necesidades de este colectivo y servir de comunicación con los pacientes para proporcionarles información rigurosa.
8. El Pacto por la Sanidad debería ser sustanciado con acciones ejecutivas concretas.

Por otro lado, durante el **VII Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras**, celebrado hace dos años (febrero 2015) se publicaron los resultados y las conclusiones de la **Encuesta Nacional sobre Enfermedades Raras y Profesionales de Oficina de Farmacia**, realizada con los objetivos de conocer las necesidades socio-sanitarias de los pacientes aquejados por Enfermedades Raras (ER), orientar a las Oficinas de Farmacia sobre las necesidades de estos pacientes en relación con medicamentos, productos sanitarios y productos de parafarmacia, y contribuir a una mejor atención dichos pacientes desde la Oficina de Farmacia.

Los resultados indicaron que 9 de cada 10 personas con enfermedades raras que acuden a la Oficina Farmacia tienen un diagnóstico confirmado, aunque la dispersión de diagnósticos es muy alta (más de un centenar de patologías, aunque las más frecuentemente citadas son: Behçet, Arnold chiari, fibrosis quística, angioedema, mastocitosis, linfagiomatosis, miastenia gravis, Prader Willi, esclerosis múltiple, lupus, distrofia muscular de Duchenne, esclerodermia y Tourette). De las patologías que disponen de tratamiento, 5 de cada 10 pacientes lo reciben de forma completa, siendo la mayoría de los tratamientos (89%) de larga duración y sin fecha de finalización. La Oficina de Farmacia es la fuente mayoritaria de obtención de productos sanitarios y/o farmacéuticos (93%, aunque un 28,8% también lo obtiene en centros sanitarios). Casi un 5% de los encuestados los obtiene por otras vías (establecimientos varios, internet, teléfono,...).

El 80% de estos pacientes acude más de una vez al mes a la Farmacia. Al menos uno de cada cuatro experimenta dificultades relacionadas con el precio y la falta de existencias para obtener los productos que necesita; en este sentido, las principales dificultades son:

- 27,00%: El producto es demasiado caro.
- 23,00%: Falta de existencias.
- 18,00%: Indicación diferente.
- 7,00%: No comercializado en España (se ha de obtener en otro país).
- Un 21% reconoce acudir con frecuencia a la Farmacia en busca de asesoramiento.

Además de los medicamentos de fabricación industrial (82%), los productos que con mayor frecuencia demandan los pacientes con ER en la Farmacia son productos de dermofarmacia (20%), de nutrición y alimentación (18%), fórmulas magistrales (16%) y material de cura (15%). Además, un 30% de los encuestados, manifiesta demandar servicios de asesoramiento e información, no vinculados a la dispensación de producto alguno

El 56% de los pacientes encuestados ha obtenido el reconocimiento de discapacidad y el 21% de dependencia; un 31% reconoce disponer de las ayudas técnicas que necesita, aunque la mayoría se reconoce insatisfecha por los apoyos que recibe del sistema de dependencia. El 83% tiene a una persona del hogar como apoyo personal principal, casi siempre mujeres. El 67% pertenece a una asociación de Enfermedades Raras. Un 49% manifiesta haber sentido discriminación por su enfermedad.

Según esta encuesta, la población con enfermedades raras que acude a las Oficinas de Farmacia presenta elevados niveles de dependencia, que experimenta con frecuencia falta de ayudas técnicas y otros apoyos; acude con elevada frecuencia a las Oficinas de Farmacia, donde adquiere no sólo medicamentos, si no muchos otros productos sanitarios, así como servicios de orientación, asesoramiento e información; el impacto de la enfermedad en el presupuesto del hogar es considerable y se han evidenciado dificultades para la adquisición de determinados productos relacionadas con el coste de los mismos.

## PUBLICACIONES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS

### - Instituciones y redes españolas

- Instituto de Salud Carlos III: [Registro de enfermedades raras](https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx) (https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx)
- [Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias](http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/index.htm) (http://www.creenfermedadesraras.es/creer\_01/index.htm)
- [CIBERER](http://www.ciberer.es/): Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (http://www.ciberer.es/)
- [Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos](http://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/medihuerfanos/Paginas/enfermedhuerfanosindex.aspx): Actualidad en medicamentos huérfanos (*Panorama del Medicamento*) (http://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/medihuerfanos/Paginas/enfermedhuerfanosindex.aspx)
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): Asociaciones de pacientes en España (http://www.enfermedades-raras.org/)
- [Instituto de Mayores y Servicios Sociales](http://www.imsero.es/imsero_01/index.htm) (IMSERO): Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (http://www.imsero.es/imsero\_01/index.htm)

### - Instituciones y redes europeas

- [Orphanet](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES): Portal de información oficial de la Unión Europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos (español). (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES)
- [Eurordis](http://www.eurordis.org/es): Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Enfermedades Raras (español) (http://www.eurordis.org/es)
- [Comisión Europea](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm): web oficial de la Comisión Europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos (español) (http://ec.europa.eu/health/rare\_diseases/policy/index\_es.htm)

- [Agencia Europea de Medicamentos](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30)/Medicamentos Huérfanos (inglés).  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30)

- **Otras instituciones y redes internacionales**

- [Food & Drug Administration](http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm): FDA, Medicamentos Huérfanos en Estados Unidos (inglés)  
(<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>)
- [Pharmaceuticals & Medical Devices Agency](http://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/cross-sectional-project/0011.html): Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos, de Japón (inglés).  
(<http://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/cross-sectional-project/0011.html>)