

LOS INCENTIVOS EN FAVOR DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Jordi Faus Santasusana

Fecha de recepción: 29 de marzo de 2020.

Fecha de aceptación y versión final: 30 de marzo de 2020.

Resumen: Desde 2016, la Unión Europea se plantea si es preciso revisar los incentivos que la legislación farmacéutica comunitaria prevé en relación con la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos. Este artículo explica cuáles son los incentivos actualmente aplicables y cuáles son las ideas que se debaten actualmente en relación con dicha revisión. El autor concluye recomendando prudencia en la eventual revisión de un sistema que se ha revelado eficaz para lograr los objetivos para los cuales fue diseñado.

Palabras clave: Política farmacéutica, medicamentos huérfanos, exclusividad comercial, incentive review.

Abstract: Since 2016, the European Union is considering whether it is necessary or not to review the incentives that EU pharmaceutical legislation contemplates in connection with the research and development of orphan drugs. This article explains which are the current incentives, and which are the main ideas that are currently on the table in connection with such review. The author concludes recommending prudence in the review of a system which has proven to be efficient as regards the achievement of the objectives for which it was designed.

Keywords: Pharmaceutical policy, orphan drugs, commercial exclusivity, incentive review.

1. PRESENTACIÓN

En el ámbito del medicamento, la innovación es un elemento esencial, sin el cual no se pueden explicar los avances que se han producido y que han permitido que alcancemos cuotas de bienestar sanitario nunca vistas hasta ahora en la historia de la humanidad. Las normas que rigen la vida de los medicamentos necesitan encontrar un equilibrio entre la protección del innovador y el interés público que reclama una gestión eficiente de la innovación en múltiples aspectos. La protección

del innovador es esencial porque las empresas que operan en este sector sólo pueden permanecer en él si sus actividades de investigación les llevan a obtener productos novedosos cuyas ventas permitirán recuperar la inversión hecha en su desarrollo, compensar otros proyectos que no hayan sido exitosos, y generar los recursos necesarios para seguir creciendo e investigando con el fin de obtener otros productos nuevos que sustituirán a los anteriores cuando éstos terminen su ciclo de vida. El interés público exige no sólo que se proteja la inno-

vación resultante de las actividades que se lleven a cabo *motu proprio* por las empresas u otras entidades públicas o privadas; sino que también requiere de forma especial que se incentive la investigación.

La conveniencia de proteger y fomentar la innovación en el sector farmacéutico se ha traducido, a nivel legislativo, en la adopción de diversas normas. El sistema de patentes, obviamente, juega un papel importante, destacando en este ámbito la reglamentación específica del certificado complementario de protección apro-



bada mediante el Reglamento (CE) 469/2009. Las normas relativas a la exclusividad de datos o a la exclusividad de mercado contenidas en la Directiva 2001/83/CE también son un instrumento de protección y fomento de la innovación al establecer condiciones para que una empresa pueda obtener una autorización de comercialización de un medicamento, y ponerlo en el mercado, apoyándose en los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos llevados a cabo por otra compañía al desarrollar el medicamento de referencia. En este artículo, nos referiremos a las normas específicamente aplicables a los llamados medicamentos huérfanos, un segmento especialmente singular dentro del sector farmacéutico en el que, sin lugar a dudas, los esfuerzos que las entidades privadas podrían realizar para innovar y desarrollar nuevos productos requieren, incluso con mayor intensidad que en otros terrenos, medidas específicas de fomento de la innovación, tal y como

se reclama desde diversos ámbitos doctrinales¹.

Con el fin de fomentar la investigación y desarrollo de medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras², la normativa vigente establece una serie de incentivos. La idea de base es sencilla y la encontramos en la Exposición de Motivos del Reglamento (CE) 141/2000: algunas enfermedades son tan poco frecuentes, que el coste de desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento destinado a diagnosticarlas, prevenirlas o tratarlas podría no amortizarse con las ventas previstas del producto. Como consecuencia, el desarrollo de estos productos no puede llevarse a cabo en condiciones normales del mercado, y si como sociedad consideramos importante que alguien se dedique a desarrollar productos para tratar estas patologías, entre las múltiples opciones posibles, una de ellas es conceder incentivos especiales a quien asume

el riesgo de llevar a cabo dicha actividad.

Transcurridos 20 años desde que se aprobaron las primeras normas que preveían dichos incentivos, es perfectamente normal que se pueda y se quiera hacer un balance de los mismos, e incluso una revisión. En este artículo pretendo exponer la situación normativa actual y aportar algunas ideas respecto de su futura revisión.

2. LA SITUACIÓN NORMATIVA ACTUAL

Actualmente, los incentivos legalmente establecidos para el desarrollo de medicamentos huérfanos se contienen en el Reglamento (CE) 141/2000. Entre estos incentivos, el Reglamento contempla el establecimiento de un entorno de colaboración específico entre el promotor de un medicamento huérfano y la Agencia Europea de Medicamentos

(artículo 6 y normativa de desarrollo), así como la posibilidad de que las empresas puedan beneficiarse de medidas de ayuda a la investigación en favor de las pequeñas y medianas empresas previstas en programas marco de investigación y desarrollo tecnológico (artículo 9).

Además, el Reglamento contempla un régimen de exclusividad comercial (artículo 8) en virtud del cual cuando se conceda una autorización de comercialización para un medicamento huérfano, la Comunidad y los Estados miembros se abstendrán, durante diez años, de aceptar cualquier otra solicitud de autorización de comercialización de cualquier otro medicamento similar para la misma indicación terapéutica. El periodo de diez años, señala la misma norma, podrá reducirse a seis si al finalizar el quinto año se demuestra que el medicamento de que se trata ha dejado de cumplir los criterios establecidos en el Reglamento y en base a los cuales fue designado como medicamento huérfano. Ello puede suceder, por ejemplo, si se demuestra "que la rentabilidad es suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial". En estos casos, el Estado miembro que lo considere oportuno puede informar a la Agencia, tras lo cual se incoará un procedimiento para la cancelación

de la declaración de medicamento huérfano. El promotor, en el marco de este procedimiento, debe proporcionar a la Agencia toda la información necesaria.

Por otro lado, el incentivo de la exclusividad comercial no es absoluto. El Reglamento también contempla que se podrá autorizar un medicamento similar para la misma indicación terapéutica si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial no puede suministrar suficiente cantidad de dicho medicamento o si al presentar su solicitud de autorización de comercialización, el segundo solicitante puede demostrar que el segundo medicamento, aún siendo similar al medicamento huérfano ya autorizado, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

Esta somera explicación es suficiente para intuir que la aplicación del incentivo de la exclusividad comercial puede plantear diversos retos. El primero es el relativo a la designación inicial de un producto como medicamento huérfano y al eventual mantenimiento de dicha designación durante el periodo de diez años previsto en el Reglamento. Además, el sistema plantea el reto de determinar cuándo un producto debe considerarse "similar" a otro y cuándo un producto es

más seguro, más eficaz o clínicamente superior a otro.

2.1. La declaración de un medicamento como "medicamento huérfano"

Los criterios que deben cumplirse para que un medicamento sea declarado huérfano están íntimamente vinculados con sus indicaciones terapéuticas. Esta idea es de suma importancia para situar en su debido contexto la normativa aplicable a estos productos y para resolver las dudas interpretativas que se han ido planteando al respecto. En este sentido, de los considerados primero, segundo y cuarto del Reglamento (CE) 141/2000 se desprende que la intención del legislador era establecer medidas dirigidas a incentivar la investigación y el desarrollo de potenciales medicamentos huérfanos, con el objetivo principal de permitir a los pacientes que padecen enfermedades poco frecuentes disfrutar de la misma calidad de tratamiento que los otros pacientes³.

Partiendo de esta idea, el Reglamento (CE) 141/2000 señala que un medicamento puede ser calificado como huérfano si se cumplen dos condiciones. En primer lugar, la enfermedad para la que el producto esté indicado debe ser bien (a) una 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 Unión Europea en el momento de presentar la solicitud; o (b) una que, aunque afecte a más de 5 personas por cada diez mil, sea de tal naturaleza que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Unión Europea genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria. La segunda condición que debe acreditarse es que no exista, en la

la aplicación del incentivo de la exclusividad comercial puede plantear diversos retos. El primero es el relativo a la designación inicial de un producto como medicamento huérfano y al eventual mantenimiento de dicha designación durante el periodo de diez años previsto en el Reglamento. Además, el sistema plantea el reto de determinar cuándo un producto debe considerarse "similar" a otro y cuándo un producto es más seguro, más eficaz o clínicamente superior a otro.

Unión Europea, ningún método satisfactorio autorizado para el diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, en caso de existir, el medicamento aporte un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.

El Reglamento (CE) 141/2000 facultó a la Comisión para adoptar un reglamento de aplicación de estas condiciones. Ejerciendo esta competencia, la Comisión aprobó el Reglamento (CE) 847/2000⁴, mediante el cual pretendía esencialmente facilitar información adicional sobre los factores a tomar en consideración para establecer la prevalencia, las perspectivas de rendimiento de la inversión y el valor de los demás métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento de estas enfermedades.

En esta línea, el Reglamento (CE) 847/2000 detalla las normas que se seguirán para demostrar que la patología a la cual se destina el medicamento pone en peligro la vida o conlleva una incapacidad crónica que no afecta a más de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad, y describe los documentos que deberá aportar el solicitante⁵.

En el supuesto de que el solicitante se apoye en la improbabilidad de amortizar la inversión necesaria, deberán aportarse, entre otros, los datos de todos los costes que haya supuesto el desarrollo del medicamento, así como información sobre cualquier subvención, incentivo fiscal u otra medida de recuperación de costes de que se haya disfrutado, tanto dentro como fuera de la Unión Europea. Además, si el medicamento se está investigando o ya ha sido aprobado para otras indicaciones se debe justificar el método empleado para desglosar los costes de desarrollo según las distintas indicaciones. También se deben justificar todos los costes de desarrollo

a los que el promotor haya previsto hacer frente después de presentar la solicitud de declaración; todos los gastos de producción y mercadotecnia en que haya incurrido el promotor hasta entonces y los que tenga previstos incurrir en los diez años siguientes a la autorización del medicamento; y una previsión de ingresos por ventas durante los diez años siguientes a la autorización. Todos los costes e ingresos se determinarán conforme a las prácticas de contabilidad comúnmente aceptadas y deberán presentarse debidamente auditados.

El mismo Reglamento establece las normas que deben seguirse para demostrar que no existe ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección de que se trate o que, de existir, el medicamento aporta un beneficio considerable a quienes padezcan dicha afección. El término "*beneficio considerable*" debe interpretarse, según la jurisprudencia, como una ventaja significativa clínicamente o contribución importante a la atención del paciente, la cual debe demostrarse en comparación con los tratamientos que ya han sido autorizados, en el marco de un análisis comparativo con un método o un medicamento ya existente y autorizados, y no atendiendo únicamente a las propiedades intrínsecas del producto en cuestión⁶. Esta misma idea se recoge en la Comunicación 2016/C 424/03 de la Comisión⁷, en la cual se ofrecen, además, los criterios bajo los cuales la Comisión determinará si existe o no "*ventaja significativa clínicamente*" y si existe o no "*contribución importante a la atención del paciente*".

Respecto de ambos conceptos, la Comisión entiende que el hecho de que la finalidad de la legislación sea fomentar y recompensar tratamientos innovadores justifica que los criterios que permiten llegar a la conclusión de la existencia de un

beneficio considerable sean estrictos. Así, según la citada Comunicación, cualquier "*ventaja significativa clínicamente*" debe apoyarse en evidencia resultante de la experiencia clínica, y puede estar basada en una mejora de la eficacia, en un mejor perfil de seguridad o en una mayor tolerabilidad, en todos los casos ya sea para toda la población que sufre la afección o para un subgrupo particular.

En cuanto a la "*contribución importante a la atención del paciente*" la Comisión entiende que puede basarse en la facilidad de la autoadministración (por ejemplo, si el nuevo tratamiento permite tratamiento ambulatorio en vez de tratamiento hospitalario únicamente o si tiene un impacto significativo en la facilidad de uso y reduce la carga de tratamiento), o en una mejora significativa del cumplimiento del tratamiento debido a un cambio en la forma farmacéutica (por ejemplo, una formulación de liberación modificada), siempre que existan dificultades documentadas con la forma existente y los datos demuestren mejores resultados clínicos con la nueva forma. En estos casos, las dificultades deben apoyarse en bibliografía científica, en datos extraídos de registros de pacientes o en guías terapéuticas aprobadas por administraciones o sociedades científicas. Además, para que pueda considerarse que el producto supone una contribución importante a la atención del paciente, debe ser al menos equivalente a los medicamentos autorizados en términos de eficacia, seguridad y equilibrio entre riesgos y beneficios.

El concepto "*contribución importante a la atención del paciente*" y la posibilidad de que un medicamento pueda ser calificado como huérfano en base al mismo ha sido objeto de cierta evolución sobre la cual el Tribunal General de la Unión Europea se pronunció hace unos meses⁸. El caso tuvo por objeto una decisión

de la Comisión mediante la que se revocaba la calificación de huérfano concedida a un medicamento en 2015 al amparo de los criterios interpretativos vigentes en dicha fecha, contenidos en una Comunicación de la Comisión del año 2003⁹. De acuerdo con esta comunicación, la *“contribución importante a la atención del paciente”* podía derivarse de una mejor disponibilidad potencial del producto. En la comunicación de 2003, a este respecto, se señalaba que *“un medicamento que esté autorizado y disponible en todos los Estados miembros puede constituir un beneficio considerable en comparación con un producto similar que solo esté autorizado en un número limitado de Estados miembros”*. Este criterio interpretativo fue modificado de forma radical en la comunicación de 2016, en la que se señala que no existe *“beneficio considerable”* simplemente porque el producto existente solo esté autorizado en un único Estado miembro o en un número limitado de ellos, si bien se añade, entre paréntesis, que se podrán hacer excepciones en caso de que el promotor tenga pruebas que esa situación genera un perjuicio claro a los pacientes. En este caso, el Tribunal General se pronunció acerca del recurso presentado por el laboratorio desestimando su pretensión por considerar que el hecho de que el nuevo producto dispusiera de una autorización de comercialización centralizada, válida por tanto en toda la Unión Europea, no suponía un beneficio considerable frente al producto ya existente, autorizado sólo en el Reino Unido, porque el producto existente podía utilizarse en el resto de países al amparo de las reglas relativas al acceso a medicamentos en situaciones especiales; y porque el hecho de que el nuevo producto estuviese autorizado a nivel europeo no garantizaba su disponibilidad en todos los mercados, dado que las autoridades nacionales podrían siempre decidir no incluirlo en sus prestaciones farmacéuticas públicas.

Finalmente, es importante señalar que la acreditación del cumplimiento de estas condiciones debe verificarse antes de solicitar la autorización de comercialización del producto¹⁰. Ahora bien, como hemos apuntado, la declaración de medicamento huérfano está indisolublemente asociada a una indicación terapéutica. Es por tanto posible que un medicamento ya autorizado sea objeto de un desarrollo futuro que permitirá destinarlo al diagnóstico, prevención o tratamiento de una patología reuniendo las condiciones para acceder a los beneficios propios de los medicamentos huérfanos. En ese caso, podrá solicitarse la declaración para la nueva indicación terapéutica, pero el titular de la autorización de comercialización deberá solicitar otra autorización, que será válida únicamente para la indicación o indicaciones huérfanas.

2.2. Los efectos derivados de la declaración de un medicamento como huérfano

La declaración de un medicamento como huérfano comporta diversos efectos. Antes de referirnos a ellos es importante señalar que la

declaración de un medicamento como huérfano no implica necesariamente la obligación de conceder la autorización de comercialización. El procedimiento que en su caso concluya con una declaración de que un medicamento merece la calificación de huérfano tiene por objeto la evaluación de circunstancias distintas de las que son objeto de análisis en el procedimiento de autorización de comercialización, siendo por tanto posible que un producto obtenga la calificación de medicamento huérfano pero que posteriormente la Comisión le deniegue la concesión de la autorización de comercialización por alguno de los motivos contemplados en el Reglamento 726/2004¹¹. También es posible, por otro lado, que al concederse la autorización de comercialización se revise la declaración previa del medicamento como huérfano, de tal suerte que el producto podría llegar a ser aprobado sin ostentar, finalmente, la calificación de medicamento huérfano¹².

Sentado lo anterior, una vez se ha concedido la designación como huérfano, el promotor vendrá obligado a presentar a la Agencia Europea de Medicamentos, cada año, un informe sobre el estado de desarrollo

Es por tanto posible que un medicamento ya autorizado sea objeto de un desarrollo futuro que permitirá destinarlo al diagnóstico, prevención o tratamiento de una patología reuniendo las condiciones para acceder a los beneficios propios de los medicamentos huérfanos. En ese caso, podrá solicitarse la declaración para la nueva indicación terapéutica, pero el titular de la autorización de comercialización deberá solicitar otra autorización, que será válida únicamente para la indicación o indicaciones huérfanas.

El mayor incentivo que se deriva de la concesión de una autorización de comercialización a un medicamento huérfano viene establecido por el artículo 8 del Reglamento (CE) 141/2000, que regula la denominada exclusividad comercial.

del medicamento; y en su momento deberá presentar su solicitud de autorización de comercialización por el procedimiento centralizado. En la tramitación de este procedimiento, el solicitante se beneficia de ciertos incentivos, incluyendo la reducción de tasas a abonar a la EMA, así como la posibilidad de obtener asesoramiento científico de la propia EMA en condiciones especiales.

Conviene señalar, en cualquier caso, que estos efectos no son de aplicación automática y permanente. En este sentido, el Reglamento (CE) 141/2000 prevé en el apartado 12 de su artículo 5 que la inscripción de un medicamento declarado huérfano en el Registro comunitario de medicamentos huérfanos quedará cancelada si antes de la concesión de la autorización de comercialización a dicho medicamento se comprueba que ha dejado de cumplir los criterios establecidos en el artículo 3 a los que nos hemos referido anteriormente.

Por otro lado, y abundando en lo que exponíamos anteriormente respecto de la indisoluble asociación entre la declaración de medicamento huérfano y una indicación terapéutica, el artículo 7 del Reglamento (CE) 141/2000 dispone que la autorización de comercialización de un medicamento huérfano será válida únicamente para las indicaciones terapéuticas que cumplan los criterios anteriores.

El mayor incentivo que se deriva de la concesión de una autorización de comercialización a un medicamento huérfano viene establecido por

el artículo 8 del Reglamento (CE) 141/2000, que regula la denominada exclusividad comercial.

En virtud de este artículo, una vez concedida una autorización de comercialización para un medicamento

(...) la exclusividad comercial tampoco es absoluta, siquiera durante el periodo de diez años antes mencionado.

(...) podrá reducirse a seis años si al finalizar el quinto año se demuestra que el medicamento de que se trata ha dejado de cumplir los criterios para su designación como medicamento huérfano

huérfano, la EMA debe abstenerse, durante un plazo de diez años, de aceptar cualquier otra solicitud previa a la comercialización, de conceder una autorización previa a la comercialización o atender una nueva solicitud de extensión de una autorización previa a la comercialización existente con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica. Este periodo de diez años se inicia en la fecha en la que se notifica a su destinatario de la decisión por la que se concede la autorización de comercialización¹³.

Como hemos apuntado anteriormente, la exclusividad comercial tampoco

es absoluta, siquiera durante el periodo de diez años antes mencionado.

Así, el Reglamento (CE) 141/2000 prevé que el beneficio de la exclusividad comercial podrá reducirse a seis años si al finalizar el quinto año se demuestra que el medicamento de que se trata ha dejado de cumplir los criterios para su designación como medicamento huérfano, entre otros, si se demuestra, basándose en los datos disponibles, que la rentabilidad es suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial.

Además, incluso si las condiciones se mantienen, un medicamento similar al ya designado y autorizado como huérfano podrá obtener una autorización de comercialización para la misma indicación terapéutica si se da alguna de las circunstancias a las que nos hemos referido anteriormente, entre las que destaca la posibilidad de que un competidor demuestre que su producto, aunque similar al medicamento huérfano ya autorizado, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

Esta última circunstancia, sin duda de aplicación compleja, pretende ase-

(...) la posibilidad de que un competidor demuestre que su producto, aunque similar al medicamento huérfano ya autorizado, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

gurar que la exclusividad comercial, asociada a una indicación terapéutica, no impida a los pacientes acceder a medicamentos que puedan aportar beneficios considerables. La complejidad que supone determinar cuándo dos medicamentos son similares o cuándo el segundo medicamento es clínicamente superior al primero a los efectos de aplicar esta disposición es incuestionable. El Reglamento 847/2000 considera que son similares los medicamentos que contienen uno o varios principios activos similares, no exigiendo por tanto identidad en la composición cuantitativa ni identidad en cuanto a otros ingredientes no activos. El término "principio activo similar" se define en el mismo Reglamento 847/2000 como aquél que es idéntico o tiene las mismas características principales de la estructura molecular de otro (pero no necesariamente todas las características de la estructura molecular iguales) y que actúa según el mismo mecanismo¹⁴.

En cuanto a cuándo el segundo medicamento es clínicamente superior al primero, el Reglamento 847/2000 dispone que se cumple esta condición cuando el medicamento presenta una ventaja terapéutica o diagnóstica considerable y demostrada en una o varias de las formas siguientes: mayor eficacia evaluada por el efecto sobre un parámetro clínicamente significativo en ensayos clínicos adecuados y debidamente controlados¹⁵, mayor inocuidad para una proporción importante de la población o poblaciones diana; o contribución al diagnóstico o a la atención al

paciente en otra forma importante aunque no se observe ni mayor eficacia ni mayor inocuidad.

2.3. Ventajas específicas para los medicamentos huérfanos en España

En España, la mayor ventaja que reporta la calificación de un medicamento como huérfano radica en la aplicación de una deducción menor en aplicación del Real Decreto Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Al amparo de esta norma, en las compras de medicamentos de uso

En España, la mayor ventaja que reporta la calificación de un medicamento como huérfano radica en la aplicación de una deducción menor en aplicación del Real Decreto Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.

humano fabricados industrialmente formalizadas con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud se aplicará con carácter general una deducción del 7,5 % sobre el precio de compra. En el caso de medicamentos huérfanos, esta deducción es del 4%.

Por otro lado, el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, tras su modificación mediante Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre, dispone que en el caso de los medicamentos huérfanos, las informaciones previstas en el etiquetado podrán redactarse, previa solicitud debidamente motivada, en una lengua oficial de la Unión Europea, en aquellos casos que determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En fechas recientes, por otro lado, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ha anunciado la aprobación, por el Consejo de Ministros, de una medida dirigida a incentivar la inversión de la industria farmacéutica en la investigación, desarrollo y posterior comercialización de medicamentos huérfanos, consistente en que estos productos, una vez estén incluidos en la cartera de servicios del Siste-

ma Nacional de Salud (SNS) "gocen de un régimen económico específico y no se rijan por el Sistema de Precios de Referencia que se aplica al resto de medicamentos financiados por el SNS cuando ha expirado su patente".

El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ha anunciado la aprobación, por el Consejo de Ministros, de una medida dirigida a incentivar la inversión de la industria farmacéutica en la investigación, desarrollo y posterior comercialización de medicamentos huérfanos, consistente en que estos productos, una vez estén incluidos en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) “*gocen de un régimen económico específico y no se rijan por el Sistema de Precios de Referencia que se aplica al resto de medicamentos financiados por el SNS cuando ha expirado su patente*”.

3. LA REVISIÓN DE LOS INCENTIVOS A NIVEL COMUNITARIO EUROPEO

3.1. El Informe de Copenhague Economics

En junio de 2016, el Consejo de la Unión Europea¹⁶ invitó a la Comisión Europea a seguir trabajando para “*racionalizar la aplicación de la legislación actual en materia de medicamentos huérfanos*”, así como a verificar “*la correcta aplicación de las normas actuales y la distribución justa de incentivos*—”. En caso necesario, decía el Consejo, se debería considerar la “*revisión del marco regulador sobre medicamentos huérfanos sin desincentivar el desarrollo de los medicamentos necesarios para el tratamiento de enfermedades raras*”.

La invitación formulada a la Comisión venía precedida de una serie de consideraciones de gran relevancia, entre las cuales merece destacarse el reconocimiento de que un entorno

valor terapéutico añadido e incidencia presupuestaria”. Igualmente, el Consejo apuntaba que “*debe evitarse que se creen situaciones que pudieran estimular un comportamiento comercial inadecuado por parte de algunos fabricantes*”.

Fruto de esta invitación, la Comisión Europea licitó, en diciembre de 2016, la suscripción de un contrato para la realización de un estudio sobre el impacto económico de los incentivos y recompensas para la innovación farmacéutica en Europa y su funcionamiento dentro del mercado interno¹⁷.

El contrato fue adjudicado a la consultora Copenhagen Economics y el Informe Final del estudio se publicó en septiembre de 2018¹⁸.

En lo que se refiere a los incentivos previstos en la legislación vigente y específicamente aplicable a los medicamentos huérfanos, el Informe de Copenhagen Economics señala, de entrada, que los incentivos establecidos por el Reglamento (CE) 141/2000 han supuesto un incremento significativo en las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos huérfanos (72 en el año 2000; 329 en el año 2016), y que durante este periodo, se han autorizado 128 productos como medicamentos huérfanos, concluyendo

de la propiedad intelectual e industrial equilibrado, sólido, operativo y eficaz, es importante para apoyar y promover el acceso a medicamentos innovadores, seguros, eficaces y de calidad en la Unión Europea. También es relevante señalar que el Consejo, en su comunicado, consideraba necesario que los incentivos de la legislación específicamente aplicable a los medicamentos huérfanos sean “*proporcionales al objetivo de fomentar la innovación, mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos innovadores con*

El Informe de Copenhague Economics señala, de entrada, que los incentivos establecidos por el Reglamento (CE) 141/2000 ha supuesto un incremento significativo en las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos huérfanos (72 en el año 2000; 329 en el año 2016), y que durante este periodo, se han autorizado 128 productos como medicamentos huérfanos.

que el incremento de designaciones de productos como huérfanos permitirá a más pacientes aquejados de enfermedades raras disponer de una alternativa terapéutica en el futuro, lo cual debe considerarse como un efecto positivo de la innovación y como una buena contribución a los objetivos del Reglamento¹⁹.

En cuanto a áreas en las que podría ser conveniente una reflexión y articular propuestas de revisión, el Informe se refiere esencialmente a dos:

En primer lugar, se advierte que el hecho de que la designación como medicamento huérfano vaya asociada a cada indicación en lugar de a la sustancia, plantea el interrogante sobre hasta qué punto tiene sentido incentivar del mismo modo la primera indicación huérfana y las segundas o posteriores. En relación con este punto, el Informe parece inclinarse en favor de una revisión del sistema por considerar que la incertidumbre asociada al desarrollo de la primera indicación no es comparable a la de los procesos de desarrollo de las indicaciones posteriores.

En este sentido, el Informe entiende que, si el plan de negocio diseñado para abordar el desarrollo de una nueva indicación para un medicamento ya existente permite sostener el proyecto de forma rentable sin los incentivos previstos para los medicamentos huérfanos, otorgar dichos incentivos podría suponer una compensación excesiva en favor de las compañías.

En este punto, en mi opinión, el Informe puede estar condicionado por el debate en torno a lo que se conoce como el *"salami-slicing"* de indicaciones huérfanas, una crítica que las compañías que operan en el ámbito de los medicamentos huérfanos vienen recibiendo desde hace varios años²⁰. Esta cuestión aparece en el caso de productos que pueden estar indicados para el tratamiento de más

de una indicación, alguna de las cuales merece la calificación de huérfana por su baja prevalencia mientras que otras no. En estos casos, si la empresa obtiene la calificación del medicamento como huérfano y posteriormente añade indicaciones no huérfanas al producto, se estará beneficiando de la condición de medicamento huérfano para todas las indicaciones cuando, según ciertos autores, la indicación huérfana no es más que un subgrupo de pacientes dentro de la misma patología.

Como suele suceder, ante cualquier incentivo legislativo es posible que aparezcan situaciones en las que el sistema puede reportar ventajas indebidas. Por otro lado, otros autores entienden que la Agencia Europea de Medicamentos dispone de mecanismos suficientes para detectar casos en los que se pretenda lograr el incentivo de forma indebida. El Informe de Copenhague Economics también considera que el Comité de Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea es quien mejor puede actuar frente a actuaciones indebidas en este ámbito.

El segundo aspecto respecto del cual podría considerarse que el Informe de Copenhague Economics plantea una propuesta de revisión del sistema actual es el relativo a la posibilidad de revocar la designación de medicamento huérfano si el producto, a pesar de la baja prevalencia de la patología para la que está indicado, alcanza cotas de rentabilidad que lleven a considerar que la concesión del incentivo no está justificada.

En este punto, es una realidad que el sistema actualmente establecido por el Reglamento (CE) 141/2000 permite conceder la designación de medicamento huérfano si la prevalencia de la patología es extraordinariamente baja (no más de 5 personas por cada 10.000) o si es improbable que la empresa pueda obtener un

retorno razonable sobre la inversión. El sistema actual no permite que se revoque la designación de medicamento huérfano en base a criterios de rentabilidad si dicha designación se concedió en base al criterio de la prevalencia, y existe tendencia a pensar que los medicamentos que alcanzan un nivel de ventas superiores a 100 Mill. Eur al año pueden estar beneficiándose de una sobrecompensación²¹.

Por otro lado, también es cierto que en la Unión Europea los Estados miembros retienen competencias plenas para determinar qué productos incluyen en sus prestaciones farmacéuticas públicas; y a qué precio están dispuestos a financiar cada producto. El ejercicio de esta competencia puede suponer y de hecho supone una incidencia en el margen de beneficio que cada estado está dispuesto a asumir como razonable y permite modular este parámetro sin necesidad de modificar normas generales que se han revelado eficaces para promover la investigación y desarrollo de medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras²². Sin olvidar, por otro lado, que la designación de un medicamento como huérfano no anula la competencia de forma absoluta sino todo lo contrario, incentiva la competencia en méritos al permitir a una segunda empresa obtener la designación para la misma indicación si puede demostrar que su producto es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

Además, no debemos olvidar una de las conclusiones del Informe de Copenhague Economics de mayor calado: una reducción del periodo de protección efectiva de los medicamentos huérfanos afectará de forma real y efectiva las inversiones en I+D tanto dentro como fuera de la Unión Europea.

3.2. Otras consideraciones

La cuestión que nos ocupa es de tal magnitud que no es de extrañar que se haya debatido al respecto en diversos foros. Sería imposible referir-

ámbito del fomento de la innovación. En este ámbito, la incertidumbre a la que naturalmente se enfrenta quien decide invertir recursos en el desarrollo del producto, no puede ser la incertidumbre relativa a si el producto será reembolsado o no en función

En segundo lugar, destaca en diversos foros el mensaje a favor de aumentar la transparencia de los costes realmente incurridos en el desarrollo de los medicamentos huérfanos. Soplan vientos de transparencia en todas direcciones y en todos los ámbitos, y éste no puede quedar al margen de esta tendencia, como es obvio. Frente a ello, cabe recordar que la normativa actual ya contempla la necesidad de aportar datos debidamente auditados siempre que el solicitante se apoye en la improbabilidad de amortizar la inversión. Siempre que se cuente con las debidas garantías de confidencialidad, obvias al tratarse de datos que constituyen secretos empresariales de cada compañía, dudo que la aportación de estas informaciones pudiera llegar a convertirse en un obstáculo en la gestión del sistema de incentivos a los medicamentos huérfanos.

(...) una de las conclusiones del Informe de Copenhague Economics de mayor calado: una reducción del periodo de protección efectiva de los medicamentos huérfanos afectará de forma real y efectiva las inversiones en I+D tanto dentro como fuera de la Unión Europea.

se, en un trabajo como este, a todos o a una parte sustancial de los mismos. Por este motivo, me limitaré a mencionar algunas de las ideas que se han planteado al respecto de la cuestión.

En primer lugar, por parte del Comité Farmacéutico de la UE se ha planteado la posibilidad de articular incentivos que permitan dirigir la inversión hacia el desarrollo de nuevos fármacos que cubran áreas terapéuticas verdaderamente abandonadas, en lugar de hacia patologías donde ya existen ciertas opciones de tratamiento. En este sentido, el Comité parece actuar influido por la constatación de que el 95% de enfermedades raras siguen sin tratamiento. En línea con esta idea, se plantea la posibilidad de que los incentivos se estratifiquen en función del valor que aporta el producto respecto de las terapias existentes. Sin duda se trata de un planteamiento a considerar, pero que por otro lado parece más propio del terreno de la evaluación económica del producto que del ámbito legislativo en el cual se enmarcan los incentivos al desarrollo de medicamentos huérfanos, que es el

de su valor terapéutico incremental, sino que tiene que centrarse en las posibilidades de éxito terapéutico, que en su caso vendrá recompensado con una exclusividad comercial que en muchos casos ya no podrá obtenerse por la vía de los derechos de patente.

Finalmente, creo que es importante destacar el deseo, expresado en diversos foros, de mejora del sistema regulatorio, de la conveniencia de establecer sistemas de *horizon*

el sistema que la Unión Europea diseñó hace 20 años ha dado buenos resultados, como demuestran las estadísticas. (...) conveniente no perder de vista sus objetivos básicos, expresados de forma muy ilustrativa en la Exposición de Motivos del Reglamento (CE) 141/200: permitir que los pacientes que sufren afecciones poco frecuentes puedan beneficiarse de la misma calidad de tratamiento que los otros; asegurar que las medidas que se adoptan son medidas coordinadas a nivel europeo, e incentivar la inversión en el desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos.

scanning que faciliten una evaluación continuada de la situación; y en especial de la necesidad de implicar a los pacientes, de forma más intensa, en la toma de decisiones respecto de estas cuestiones. En la Europa del siglo XXI, contando con un amplísimo tejido asociativo en el ámbito de los pacientes, no se justifica que éstos queden al margen de este tipo de decisiones.

4. COMENTARIO FINAL

El abordaje de las enfermedades raras plantea cuestiones e interrogantes en ámbitos muy diversos, es una cuestión poliédrica como pocas en el ámbito de la regulación farmacéutica. Pese a su complejidad, el sistema que la Unión Europea diseñó hace 20 años ha dado buenos resultados, como demuestran las estadísticas. Es obvio que pueden aparecer situaciones que sería mejor evitar y disfunciones propias de cualquier cuestión compleja; pero al abordar la eventual revisión del sistema sería conveniente no perder de vista sus objetivos básicos, expresados de forma muy ilustrativa en la Exposición de Motivos del Reglamento (CE) 141/2000: permitir que los pacientes que sufren afecciones poco frecuentes puedan beneficiarse de la misma calidad de tratamiento que los otros; asegurar que las medidas que se adoptan son medidas coordinadas a nivel europeo, e incentivar la inversión en el desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos. ■

Jordi Faus Santasusana, es Socio de *Faus & Moliner*.

[1] FERRANDO GARCÍA, F. M^a. y RODRÍGUEZ EGIO, M. M., "El contenido de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud: una aproximación desde el punto de vista de la bioética", en GARICA ROMERO, M^a B., y DE LA PEÑA AMORÓS, M^a del M. (coord.) *Cuestiones actuales de la prestación farmacéutica y los medicamentos*, Dycinson 2017, Pg. 88.

[2] Se calcula que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades poco frecuentes diferentes y en España hay más de 3 millones de personas afectadas. En España, los medicamentos huérfanos suponen el 0,5% de las presentaciones financiadas en el SNS y suponen alrededor del 5% del gasto total farmacéutico.

<https://www.lamondcloa.gob.es/consejodemedios/Paginas/enlaces/030320-enlace-raras.aspx>

[3] Sentencia del Tribunal General de 9 de septiembre de 2010 en el asunto T-264/07, CSL Behring (TJCE 2010\267).

[4] Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, 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».

[5] A tal efecto, se deben presentar (a) documentos auténticos que acrediten la prevalencia de la enfermedad en el momento en que se presente la solicitud de declaración y (b) referencias científicas o médicas acreditativas de que la enfermedad en cuestión pone en peligro la vida o conlleva una incapacidad crónica. En la documentación que presente el promotor deberá recogerse o remitirse a la bibliografía científica pertinente y, en su caso, se incluirá información de las bases de datos pertinentes de la Comunidad. Si no las hubiere, podrá hacerse referencia a las bases de datos disponibles en terceros países, siempre y cuando se hagan las debidas extrapolaciones. Por último, si la enfermedad de que se trate ha sido estudiada en el marco de otras actividades comunitarias relativas a enfermedades poco frecuentes, deberá aportarse la información correspondiente; y si se trata de enfermedades o afecciones contempladas en proyectos financiados por la Comunidad con el fin de incrementar la información sobre las enfermedades poco frecuentes, se adjuntará un resumen pertinente de la misma, en particular con datos sobre la prevalencia de la enfermedad o afección.

[6] Sentencia del Tribunal General de 9 de septiembre de 2009, Asunto T-74/08, Now Pharm (TJCE 2010\263).

[7] Comunicación de la Comisión relativa a la aplicación de los artículos 3, 5 y 7 del Reglamento (CE) n° 141/2000, sobre medicamentos huérfanos, DOCE C 424 de 18 de noviembre de 2016.

[8] Sentencia del Tribunal General de 16 de mayo de 2019 en el asunto T-733/17, GMP Orphan.

[9] Comunicación de la Comisión relativa al Reglamento (CE) no 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos huérfanos, DOCE C 178 de 29 de julio de 2003.

[10] Artículo 4 del Reglamento 847/2000 y Sentencia del Tribunal General de 9 de septiembre de 2010 en el asunto T-264/07, CSL Behring (TJCE 2010\267).

[11] Así sucedió, por ejemplo, en la Decisión C (2012) 3306 final, por la que se denegó la autorización de comercialización al medicamento huérfano para uso humano "Orphacol-ácido cólico". Dicha decisión denegatoria fue anulada por la Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea de 4 de julio de 2013 en el asunto T-301/12 (TJCE 2013\195). Posteriormente, el 12 de septiembre de 2013, la Comisión Europea concedió la autorización de comercialización. La Comisión había denegado la autorización por considerar, erróneamente según el Tribunal, que el uso de un medicamento en circunstancias excepcionales de acuerdo con las reglas aplicables al uso compasivo no podía considerarse adecuado a los efectos de permitir al solicitante apoyar su dossier en documentación bibliográfica, una opción reservada para los medicamentos que hayan tenido un uso médico establecido en la Unión durante un plazo no inferior a diez años.

[12] Así ha sucedido en el caso que ha sido objeto de la Sentencia del Tribunal General de 16 de mayo de 2019 en el asunto T-733/17, GMP Orphan.

[13] Véase artículo 297 TFUE y el criterio expuesto por el Tribunal de Justicia en su sentencia de 6 de octubre de 2015, asunto C-471/14, Seattle Genetics Inc (TJCE 2016\459).

[14] Quedan incluidos en este concepto (1) los isómeros, mezcla de isómeros, complejos, ésteres, sales y derivados no covalentes del principio activo original, o de un principio activo cuya estructura molecular difiera mínimamente de la del principio activo original, como puede ser un análogo estructural, o (2) la misma macromolécula o una que sólo se diferencie de la macromolécula original en la estructura molecular, como puede ser el caso de ciertas sustancias proteicas, algunos polisacáridos y polinucleótidos, y las sustancias complejas muy afines parcialmente definibles (por ejemplo, dos vacunas virales); o (3) el mismo principio activo radio farmacéutico o uno que difiera del original en el radionucleído, el ligando, el sitio de marcado o el mecanismo de acoplamiento entre la molécula y el radionucleído, siempre y cuando el mecanismo de acción sea el mismo.

[15] Por lo general, señala el Reglamento, se trata del mismo tipo de pruebas que las exigidas para respaldar una alegación de eficacia comparada de dos medicamentos distintos. A tal efecto, generalmente se necesitarán ensayos clínicos comparativos directos, si bien podrán emplearse comparaciones basadas en otros parámetros, incluidos parámetros sustitutos, debiendo en todo caso justificarse el enfoque metodológico.

[16] Conclusiones del Consejo sobre el refuerzo del equilibrio de los sistemas farmacéuticos en la UE y sus Estados miembros, Comunicado de Prensa 350/16 de 17 de junio de 2016.

[17] Licitación 590/PP/GRO/SME/16/F/121. <https://etendering.ted.europa.eu/cft/cft-display.html?cftid=2025&locale=es>

[18] <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8ffeb206-b65c-11e8-99ee-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF>

[19] En la reunión del Comité Farmacéutico de la UE de 12 de marzo de 2020 se constató que desde la aprobación del Reglamento (CE) 141/2000 hasta 2017 se han concedido 1956 designaciones de medicamentos huérfanos y 142 autorizaciones de comercialización de medicamentos huérfanos; y lo que es más importante, que el 75% de estos medicamentos huérfanos no hubieran llegado a estar disponibles si no hubieran existido los incentivos previstos en la normativa europea.

Vid. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/ev_20200312_791_en.pdf

[20] Vid. la bibliografía citada en el Boletín de Información Terapéutica de Navarra, Año 2015, Volumen 23, No. 1; en particular Simoens, S., Cassiman, D., Doms, M. *et al.* Orphan Drugs for Rare Diseases. *Drugs* 72, 1437-1443 (2012).

[21] Vid. el Acta de la reunión del Comité Farmacéutico de la UE de 12 de marzo de 2020 citada anteriormente, en donde se indica que el 14% de los medicamentos huérfanos se encontrarían en esta situación.

[22] El Informe de Copenhague Economics señala que no se ha podido relacionar la concesión de los incentivos a los medicamentos huérfanos con un aumento indebido de sus precios, a pesar de que en teoría, en mercados tan reducidos como éstos, se debería observar una cierta tendencia al monopolio y que las compañías tuviesen una posición negociadora fuerte frente a los pagadores.