



EL PROCESO DE AUTORIZACIÓN Y ACCESO AL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

La calidad, la eficacia y la seguridad de un medicamento se estudian en un proceso largo y complejo



Caridad Pontes

Médica consultora – Servei de Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
Profesora Asociada, Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona

La autorización y el acceso a los medicamentos

El mercado farmacéutico es un mercado regulado; esto significa que existen una serie de leyes, controles y normas que velan por el cumplimiento estricto de unas garantías destinadas a proteger los derechos fundamentales de las personas. La influencia potencial de los medicamentos sobre la salud, que es uno de los derechos fundamentales de las personas, justifica que se vigilen especialmente los productos farmacéuticos, ya que cualquier defecto de fabricación, fallo de eficacia o problema de seguridad de los medicamentos pueden generar daños físicos, emocionales o económicos a una gran cantidad de personas, afectando sustancialmente sus vidas. Por ello se definen unas garantías básicas exigibles en relación a los medicamentos: la calidad, la eficacia, la seguridad y la eficiencia.

La calidad, la eficacia y la seguridad de un medicamento se estudian en un proceso largo y complejo, la investigación y el desarrollo de medicamentos. Este proceso incluye una larga serie de

estudios de diversos tipos destinados a generar el soporte científico necesario sobre las características y la utilidad de un nuevo medicamento (Tabla 1). La información obtenida sirve para tomar decisiones a lo largo del proceso; por ejemplo, para comparar entre varios productos posibles cuál

puede resultar mejor, para decidir si es apropiado o no continuar con el desarrollo de un medicamento que no es tan eficaz como se esperaba, o con problemas de seguridad, o para decidir si se dan las garantías suficientes para permitir comercializar un medicamento.

Tabla 1. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos

Aspecto	Objetivo	Descripción
Calidad	Documentar la composición, la estabilidad, la fabricación y el proceso de preparación de los medicamentos.	Durante todo el proceso de investigación y desarrollo de los medicamentos, se va sintetizando y analizando la nueva sustancia para verificar su pureza y estabilidad, y se preparan las formas farmacéuticas adecuadas para su uso (comprimidos, cápsulas, inhaladores, inyectables, etc.).
Eficacia	Describir la utilidad del nuevo producto para prevenir, paliar, o revertir la expresión de una enfermedad en una persona, o para favorecer su diagnóstico.	Mediante ensayos clínicos se evalúa si el nuevo producto puede corregir las alteraciones que produce la enfermedad, y se cuantifican los cambios, comparativamente respecto de otros tratamientos ya existentes, o respecto de un placebo o sustancia inerte. Se distinguen tres tipos o fases de estudios 1) de farmacología clínica, 2) exploratorios y 3) confirmatorios.
Seguridad	Obtener un conocimiento detallado de todos los efectos indeseados o tóxicos que puede producir un medicamento, incluyendo riesgos a corto y a largo plazo.	Inicialmente se analizan en modelos in vitro y animales los posibles efectos indeseados de las nuevas sustancias, y se hacen estudios de toxicidad crónica, de riesgo de cáncer o alteraciones congénitas, y riesgos sobre la fertilidad, por ejemplo. Durante la fase clínica, se recoge información sistemática sobre reacciones adversas en pacientes.

La cuarta garantía, la eficiencia, relaciona la inversión económica requerida con el beneficio clínico obtenido, es decir, cuánto cuesta una unidad de salud ganada. Si un medicamento aporta mucha eficacia y tiene un precio bajo es muy eficiente, y a la inversa, si aporta poco beneficio y tiene un coste muy elevado es poco eficiente. El uso de medicamentos poco eficientes puede desviar presupuestos de otras inversiones más eficientes, beneficiando a menos personas e impactando en la justicia en la utilización de recursos. Por lo tanto, se requiere que, además de demostrar una razón de beneficio riesgo favorable, un medicamento comercializado sea eficiente. La eficiencia también es un concepto relacionado con los derechos fundamentales, y se concreta en la regulación de los precios de venta de los medicamentos, y en las decisiones sobre su financiación pública.

La ley europea establece que las tres primeras garantías se pueden acordar a nivel de toda Europa,

mientras que la cuarta es competencia exclusiva de los distintos estados miembros. Esto es así por las diferencias evidentes entre los países europeos en términos de producto interior bruto, de sistemas de cobertura social y modelos sanitarios, en las características de la población y en las preferencias políticas en las asignaciones de presupuestos.

Considerando estos dos niveles de decisión, el fabricante que desea vender un nuevo medicamento en Europa tiene que realizar un proceso con dos fases.

La autorización de comercialización

Para que un medicamento se pueda comercializar, se debe verificar que el producto cumple con las exigencias establecidas de calidad, y que aporte una razón de beneficio/riesgo favorable en la indicación clínica para la que se desea utilizar. Así, para obtener una autorización de comercialización de un medicamento, la fabricación y las

características del producto deben cumplir con unos controles de producción, y el beneficio potencial que aporta el medicamento debe superar cualquier riesgo conocido o previsible. La perspectiva de las autorizaciones de comercialización siempre se refieren a una enfermedad o situación clínica concreta, definida por unos criterios diagnósticos, con signos y síntomas específicos y una definición de los pacientes a los que va destinado el tratamiento, en lo que se denomina una indicación terapéutica. La autorización de comercialización se materializa en la ficha técnica del medicamento, que incluye el detalle de las indicaciones para las que se autoriza el medicamento y las condiciones y recomendaciones de uso del mismo.

La autorización de comercialización europea se solicita a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La EMA es una agencia participada por todos los países de la Unión Europea y algunos países asociados, en la que tienen voz todas las agencias de medicamentos europeas; en el caso de España, nos representa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). De este modo, las decisiones sobre calidad, eficacia y seguridad se toman de manera conjunta y se aceptan por parte de todos los países. La cuarta garantía, de eficiencia, que se establece mediante la fijación de precios y la de-

terminación de financiación, se evalúa posteriormente a nivel nacional.

La solicitud de precio y financiación

Si la opinión de la EMA ha sido positiva, el fabricante debe iniciar el segundo paso del acceso, esta vez a nivel de cada uno de los países. Para ello presenta una solicitud de precio y financiación, aportando una documentación en la que se incluye una propuesta de precio solicitado.

La ley española establece que la financiación de medicamentos a través del SNS debe considerar distintos criterios (Tabla

2). En España, la decisión de financiación y precio es competencia del Ministerio de Sanidad, en concreto de la Dirección General de Cartera Común y Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, y se discute en la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. La valoración de estos criterios requiere otra aproximación distinta de la de autorización, ya que es preciso comparar el nuevo medicamento respecto de los ya disponibles, así como incluir aspectos de evaluación económica y de tipo práctico. En términos de planificación, hay que evaluar la necesidad que permite satisfacer el nuevo medicamento en el contexto de otras necesidades e inversiones que compiten por los recursos, y considerar los criterios de equidad y de protección de determinados colectivos.

La comercialización de medicamentos requiere dos procesos secuenciales: la autorización de comercialización europea y la decisión de precio y financiación nacional

Tabla 2

Criterios de inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud
Financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente, los siguientes:
a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
f) Grado de innovación del medicamento.

Criterios generales inclusión en la prestación farmacéutica de Medicamentos y PS	
Valor terapéutico y social del medicamento	
Beneficio clínico incremental	
Coste-efectividad	
Valor social	
Componente de innovación	
Avances terapéuticos indiscutibles	
Contribución a la sostenibilidad y al PIB	

El resultado de esta evaluación puede aceptar la propuesta de precio, o considerar que el precio propuesto no cumple con los criterios de financiación. En este proceso es necesario que el fabricante acepte el precio propuesto, ya que no se le puede imponer que comercialice el producto a un precio impuesto, y si no está de acuerdo con la resolución, puede decidir no comercializar su medicamento en España. Así, se suele abrir un proceso de negociación que es tanto más complejo cuanto mayores son las discrepancias entre las pretensiones del fabricante y los criterios de eficiencia que aplica el Ministerio. Finalmente, cuando se llega a un acuerdo, se asigna un precio y el medicamento ya se puede adquirir (comercialización efectiva). En ocasiones, este acuerdo puede implicar alguna restricción de uso en el sistema público de salud, pues el producto solo es eficiente en parte de las indicaciones autorizadas.

Así, algún producto autorizado no está completamente financiado, y no puede prescribirse a cargo de la sanidad pública en todas las indicaciones que constan en su ficha técnica.

La investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos

La dimensión de la investigación y el desarrollo de un nuevo medicamento es enorme, en términos de inversión económica y en términos de dedicación de tiempo y de recursos humanos. Si bien las fases iniciales de investigación y descubrimiento

de nuevos posibles tratamientos son relativamente asequibles, y a menudo pueden ser fruto de investigaciones académicas o de financiación pública, la inversión en desarrollo de un producto es un proceso largo y costoso, que puede representar entre 12 y 15 años de trabajo e inversiones de centenares o incluso miles de millones de euros. Esto es así por la necesidad de realizar múltiples estudios con estrictos controles de calidad para poder demostrar las garantías exigibles a los productos destinados al tratamiento de personas, y en particular los estudios clínicos (Figura 1).

El desarrollo clínico de medicamentos debe seguir una secuencia progresiva y llevarse a cabo conforme a estrictos procedimientos de vigilancia, calidad y protección ética. La duración de cada estudio es de meses a años, e implica la participación de equipos de decenas a miles de profesionales, por lo que representan una complejidad operativa muy grande y costes elevados,

hasta un 80-90% del total de la inversión requerida.

Esta necesidad de recursos tan grande requiere una capacidad inversora sustancial, dispuesta a aceptar niveles de riesgo elevados, puesto que la mayoría de los posibles medicamentos se descartan ya en las fases iniciales, por problemas de seguridad o de eficacia insuficiente. No obstante, los medicamentos son un bien de muy amplia utilización, que pueden generar ingresos sustanciosos y compensar con creces las inversiones realizadas.

Los medicamentos huérfanos tienen consideraciones especiales de flexibilidad en la autorización de comercialización y de equidad en las decisiones de financiación



Figura 1. Desarrollo clínico de medicamentos

Tanto la magnitud de la inversión como su nivel de riesgo y su potencial de retorno implican que habitualmente el desarrollo de los medicamentos se lleve a cabo en un contexto industrial, ya que son las empresas farmacéuticas quienes tienen la capacidad financiera para poder realizar y sostener estas inversiones a largo plazo con la perspectiva del elevado retorno en caso de éxito. De hecho, las empresas farmacéuticas se cuentan entre las más rentables de todos los sectores industriales, y este modelo ha demostrado su capacidad de incentivar muy eficazmente la investigación, consiguiendo una elevada tasa de innovación y avances en la disponibilidad de nuevos medicamentos.

El caso especial de las enfermedades minoritarias

Las enfermedades minoritarias se definen por un número reducido de personas que las padecen; en concreto Europa considera minoritarias las enfermedades que afectan a no más de 5/10.000 habitantes. A pesar de su baja frecuencia, existen más de 6.000 enfermedades minoritarias y afectan aproximadamente a 3 millones de personas

en España, por lo que son una prioridad sanitaria de primer orden.

De estas enfermedades, un 95% no dispone de tratamientos aprobados, en parte porque plantean una gran complejidad y dificultad para la investigación de nuevos tratamientos (Tabla 3), y en parte porque la inversión en relación a los retornos económicos es proporcionalmente mayor, y los beneficios, en un modelo en el que la rentabilidad económica de los medicamentos depende en buena parte del volumen de ventas, puede resultar en un escaso interés comercial.

Así, a finales del siglo XX las autoridades europeas reconocieron la preocupación sobre la desprotección de las personas afectadas por estas enfermedades, derivada de las dificultades para investigar en enfermedades minoritarias, y sobre las dificultades para su comercialización y la poca atracción de la inversión que representaban el requerimiento de estudios largos y costosos, inviables en poblaciones pequeñas, y la exigencia de una evaluación regulatoria completa con la pérdida de tiempo que puede ser irre recuperable para los pacientes afectados. Así, establecieron unos incentivos a la investigación en enfermedades minoritarias, y de

Tabla 3

Dificultades de la investigación en enfermedades minoritarias
Desconocimiento de la historia natural de la enfermedad
Falta de modelos validados para estudios preclínicos
Dificultad de diseño de ensayos clínicos con objetivos relevantes
Poblaciones inherentemente pequeñas
Escasez de expertos clínicos y centros de referencia
Infra diagnóstico, poblaciones dispersas y heterogéneas
Dificultades organizativas y de reclutamiento
Reticencia a recibir placebo y/o a la aleatorización de tratamientos
Ausencia o mala calidad de controles históricos y registros
Ausencia o heterogeneidad de guías clínicas y protocolos terapéuticos

métodos especiales más flexibles para la autorización de medicamentos en determinadas circunstancias con necesidades médicas graves y urgentes.

La designación de medicamentos huérfanos

A principios de los años 2000 la Comisión Europea aprobó un reglamento específico para la promoción de terapias dirigidas a enfermedades raras que define los medicamentos huérfanos como aquellos que 1) están destinados a una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante que afecta a no más de 5/10.000 habitantes en Europa, o que sin incentivos es poco probable que su comercialización sea suficientemente rentable para compensar la inversión necesaria; 2) ausencia de alternativas terapéuticas satisfactorias para esa enfermedad en el momento actual y 3) credibilidad de que el nuevo medicamento puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento de esa enfermedad que mejore su tratamiento actual.

Si un fármaco cumple estos requisitos, se le otorga la designación de medicamento huérfano y se beneficia de un asesoramiento científico a un coste reducido, ayuda administrativa y financiación adicionales para I+D, entre otras. Los medicamentos huérfanos se deben autorizar por un procedimiento centralizado único europeo. Además, si llegan a la comercialización y continúan cumpliendo los requisitos de la designación de medicamento huérfano, se les aplican tasas reducidas y una exclusividad de mercado prolongada.

Flexibilización de las autorizaciones

Por otra parte, en el 2006 se incluyó en la legislación la posibilidad de otorgar autorizaciones

condicionadas a completar los estudios faltantes tras la comercialización, siempre que existieran ya indicios de beneficio/riesgo favorable, y solo para medicamentos destinados a enfermedades graves y sin tratamientos disponibles. Asimismo, para enfermedades ultrararas, se estableció una forma de autorización en condiciones excepcionales, que reconoce en estos casos la imposibilidad de recopilar un volumen de información suficiente según los criterios estándar.

Esta normativa ha tenido un impacto muy importante, reduciendo el tiempo medio de acceso y aumentando el número de medicamentos huérfanos comercializados, que actualmente representan aproximadamente 1 de cada 4-5 autorizaciones de comercialización favorables de la EMA.

Criterios de financiación equitativa

Además, algunos países ofrecen una mayor flexibilidad durante la evaluación de precios y financiación de estos fármacos (p. ej., Alemania), mientras que otros utilizan métodos específicamente diseñados para evaluar fármacos dirigidos a enfermedades minoritarias (p. ej., Australia, Escocia e Inglaterra). En España, los medicamentos huérfanos siguen el mismo procedimiento de financiación y acceso que el resto de los medicamentos, si bien tanto la gravedad como la ausencia de alternativas terapéuticas satisfactorias y las necesidades especiales de determinados colectivos son criterios explícitos que se consideran en la decisión de precio y financiación.

En la valoración de medicamentos destinados a minorías de pacientes, los criterios de justicia distributiva deben considerar también el concepto de

equidad, entendido como la adaptación de la norma general a las particularidades de cada caso para garantizar igualdad de oportunidades para todos los individuos. Este concepto permite modular las decisiones, por ejemplo, flexibilizando los límites de la eficiencia y aceptando precios más elevados para productos destinados a pocos pacientes.

Conclusiones

Todos los medicamentos se encuentran estrictamente regulados, debiendo demostrar que cumplen las garantías básicas exigibles en cuanto a calidad, eficacia, seguridad y eficiencia en las indicaciones comercializadas. Los tres primeros crite-

rios fundamentan la autorización de comercialización y se deciden a nivel europeo, mientras que el cuarto complementa las decisiones de fijación de precio y financiación, y es una competencia nacional que en España ejerce el Ministerio de Sanidad.

Los medicamentos huérfanos son aquellos que pueden mejorar el tratamiento existente para una enfermedad minoritaria. Reciben una protección legislativa especial para incentivar su desarrollo clínico y acelerar su autorización de comercialización; en las decisiones de asignación de precios y financiación se les aplican una serie de consideraciones destinadas a garantizar la equidad en el acceso de los colectivos con necesidades especiales.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Boletín Oficial del Estado, 2015. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1>
2. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Reglamento (CE) n.º 141/2000 sobre medicamentos huérfanos. Consejo de Europa, 2019. [Internet]. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>
3. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Reglamento (CE) n.º 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. Consejo de Europa, 2006. [Internet]. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj>
4. Ministerio de Sanidad. Documento informativo sobre la financiación y fijación de precio de los medicamentos en España. Gobierno de España, 2022. [Internet]. Disponible en: [20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf \(sanidad.gob.es\)](https://www.gob.es/sistema-documents/documentos/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf)
5. Pontes C, Fontanet JM, Vives R, Sancho A, Gómez-Valent M, Ríos J, Morros R, Martinalbo J, Posch M, Koch A, Roes K, Oude Rengerink K, Torrent-Farnell J, Torres F. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Nov 15;13(1):206. doi: 10.1186/s13023-018-0926-z.