

DEBATER
A EUROPA

14

jan-jun 2016

EUROPA, FARMÁCIA, MEDICAMENTOS
EUROPE, PHARMACY, MEDICINES

Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, su reconocimiento y protagonismo a lo largo del siglo XX

Elvira Bel Prieto

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Universidad de Barcelona, España

E-mail: elvirabelpri@gmail.com

Francesc Bonet Cloles

Elvira Bel Prieto

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Universidad de Barcelona, España

E-mail: francescbonetcl@ub.edu

Abstract

The regulation of orphan drugs in the EU is implemented by the approval of the EC Regulation 141/2000. Nevertheless, up to its publication, there was a difficult way to go, a fact which had already become clear in the late eighteenth century through publications and letters in journals of scientific character. Thus, we considered analyzing the evolution of the denominations 'rare disease' and 'orphan drug', their scope, and the problems which preceded the approval of the regulation; and furthermore, assessing the impact of the proposals on governmental actions and on the regulation which has been approved.

Keywords: Rare disease; Orphan disease; Orphan drugs; Drugs of limited commercial value

Resumo

A regulação dos medicamentos órfãos na UE é implementada através da aprovação do Regulamento CE 141/2000. No entanto, até à sua publicação houve um caminho difícil que já era visível no final do século XVIII em várias publicações e certas em revistas científicas. Assim, analisamos a evolução da terminologia das 'doenças raras' e 'medicamentos órfãos', o seu escopo, e os problemas anteriores à adopção do regulamento; são valorizadas as influências que diversas propostas feitas tiveram nas tomadas de posição governamentais e no regulamento aprovado.

Palavras-chave: Doença rara; Doença órfã; Medicamento órfão; Medicamentos sem valor de mercado

1. Introducción

La regulación de medicamentos huérfanos es resultado de una lucha emprendida a mediados del siglo pasado por médicos y farmacéuticos, que expusieron públicamente el problema sobre la dificultad de tratamiento de pacientes que sufrían enfermedades de baja prevalencia; por otro lado los propios enfermos, ante las dificultades que tenían para obtener un diagnóstico correcto de sus dolencias y poder acceder a un tratamiento adecuado, decidieron asociarse en colectivos que les representaban y más tarde en federaciones que reivindicaran las necesidades específicas ante los organismos gubernamentales[†]. Fruto de la colaboración de todos ellos la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos de América (EE.UU) aprobó en 1983 la *Orphan Drug Act*[‡] y diez años después, en 1993, fue en Japón, a través de las enmiendas de la *Pharmaceutical Affairs Law* y la *Law Concerning de Drug Fund for ADR Relief and R&D Promotion*[§]; unos años después, en 1997, lo realizó Australia en la *Therapeutics goods regulations* parte 3B^{**}. En la UE se regula en 1999^{††} mediante la

[†] El trabajo es adaptación de una parte del trabajo “Los medicamentos huérfanos y el papel del farmacéutico”, realizado por Elvira Bel y al que se le concedió el Premio Prof. Nacle Herrera, en la convocatoria 2014.

[‡] Public Law 97-414-jan.4, 1983, Orphan Drug Act. Fecha de consulta 26-10-2015. Disponible en <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>.

[§] Pharmaceutical Affairs Law and Law Concerning de Drug Fund for ADR Relief and R&D Promotion. Fecha de consulta 26 -10-2015. Disponible en http://www.nihs.go.jp/mhlw/yakuji/yakuji-e_20110502-02.pdf.

^{**} Therapeutic Goods regulations. Part 3B. Fecha de Consulta 26-10-2015. Disponible en <http://www.comlaw.gov.au/Details/F2010C00737>.

aprobación del Reglamento CE 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre medicamentos huérfanos.

La promulgación de estas normativas ha favorecido el desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos; sin embargo hasta llegar a su publicación se recorrió un camino difícil que se puso de manifiesto a través de publicaciones y cartas en revistas de índole científico.

Por ello, se ha considerado interesante realizar una revisión bibliográfica de artículos y cartas al editor en las que los autores exponían los problemas, necesidades y propuestas en relación con las enfermedades raras y concretamente los medicamentos huérfanos. Se analiza también las acciones gubernamentales previas, tanto en EE.UU (por ser el país de referencia), como en Europa.

2. Objetivos

1. Analizar la evolución de la terminología de enfermedad rara y medicamento huérfano y el alcance de los mismos.
2. Evaluar los problemas, necesidades sobre los tratamientos de estas enfermedades y las propuestas para resolverlos y cubrir dichas necesidades.
3. Valorar las propuestas con las acciones gubernamentales.

3. Metodología

Se ha tomado como base una serie de publicaciones del *New England Journal of Medicine*, para seguir una secuencia de las cartas allí publicadas, completándose con otras publicaciones seleccionadas en la búsqueda.

Por otro lado se recopilan iniciativas gubernamentales cara a la regulación de los medicamentos huérfanos, tanto en EE.UU, como en Europa.

4. Resultados

Como el término enfermedad rara y medicamento huérfano se presentan extremadamente ligados, es necesario analizar la evolución de ambos términos hasta llegar a establecer el marco jurídico del medicamento huérfano.

^{††} Reglamento (CE) 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. DO L 18 de 22-1-2000.

4.1 Análisis de la evolución del término “enfermedad rara”

El término de enfermedad rara se encuentra expuesto en una carta que William Harvey dirigió a John Vlackveld, médico de Harlem, en abril de 1657⁷ en respuesta a un caso que éste le había expuesto sobre una vejiga patológica de un paciente fallecido, cuya muestra había mandado a Harvey. En la carta indicaba que “en ninguna parte la naturaleza suele enseñar sus misterios secretos de manera más abierta que en casos donde muestra rastros de su funcionamiento fuera de la manera común; ni hay ninguna manera mejor para avanzar la práctica correcta de la medicina que la de dedicar nuestras mentes al descubrimiento de la ley usual de la naturaleza mediante la investigación cuidadosa de las formas más raras de enfermedad”. Aunque indicaba a Vlackveld que no se podía dedicar a nuevas investigaciones debido a su edad “no solamente madura sino en declive”. Harvey murió un par de meses después en junio de 1657.

La carta ha sido referenciada por muchos autores^{8,9,10,11} que consideran esta citación como la referencia documentada de la primera utilización del término “enfermedad rara”.

Se han de dejar pasar más de dos siglos para tener constancia de otras citaciones a enfermedades raras. En efecto, el 18 de diciembre de 1882, Sir James Paget pronunció la primera “Bradshaw Lecture”¹² con el título “Some Rare and New

⁷ Letter IX . To the distinguished and accomplished John Vlackveld. Physician at Harlem. London, 24th April, 1657. La Carta se encuentra publicada como un anexo al final de la obra de William Harvey “The Circulation of the blood”. Cosimo, Inc. New York 2006. ISBN 1-59605-229-5, p. 200-201; reimpresión de la edición publicada por JM Dent & Sons en 1907.

⁸ Garrod, Archibald- The Lessons of Rare maladies. BMJ. London. Publishing Group Ltd. ISSN 2044-6055. Año 1928; May 26: 914-915.

⁹ Izquierdo Martínez, M.; Avellaneda Fernández, A. - Enfoque interdisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. Med Clin (Barcelona). Elsevier. ISSN 00257753. Año 2003; 121 (8): 299-303.

¹⁰ Palau, F. - Enfermedades raras y genética. Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC y CIBER de Enfermedades raras (CIBERER); 17 de marzo de 2008. Fecha de consulta 23-10-2015. Disponible en <http://instituto-roche.es/GenomicaAplicada>.

¹¹ Bonet Clols, F.; Bel Prieto, E. - Estudio sobre la evolución normativa de los medicamentos huérfanos. Homenaje al profesor José Luis Valverde. Granada. Ediciones SDUHFE/Universidad de Granada. ISBN: 978-84-939636-5-1. 2011; 735-752.

¹² La serie de Bradshaw se iniciaron en 1882 tal como lo indica G.E. Gask, de la Unidad de cirugía del Bartholomew's Hospital, en la *Bradshaw Lecture*, pronunciado ante el *Royal College of Surgeons of England* en diciembre 1932. Antes de empezar su conferencia, rindió un homenaje agraciado a William Wood Bradshaw, un miembro destacado del *Royal College of Surgeons of England*, cuya viuda había fundado la *Bradshaw Lecture* en su memoria (BJS 1933; 21 (81-Julio): 108-112)

Diseases”¹³. Paget indicaba que en las revistas y actas de las sociedades médicas se describían numerosos casos poco frecuentes, pero raramente se tendía a buscar el significado y la razón de la rareza; por lo que consideró conveniente analizar en el discurso una serie de casos raros, diferenciando en primer lugar entre *caso raro* y *enfermedad rara*. Señalaba que un caso raro de una enfermedad se da cuando difiere de la enfermedad en algunas características. Un caso puede ser raro cuando la enfermedad común se encuentra en un lugar inusual y ponía por ejemplo un cáncer epitelial en el labio superior, o en una cantidad inusual o en el tiempo cuando aparece. Paget, al igual que había señalado Harvey, indicaba que “no deberíamos dejarlos [los casos raros] de lado con comentarios o consideraciones improductivas como 'curiosidades' o 'casualidades'. No hay ninguno sin significado; ninguno que no pudiera ser el origen de excelentes conocimientos, si solamente pudiéramos responder a la siguiente pregunta: ¿Por qué alguna enfermedad es rara? o al menos, ¿por qué aparece una enfermedad rara que no depende de un accidente o de una causa externa que sólo ocurre pocas veces?”

La conferencia de Paget fue citada por G. E. Gask, de la Unidad de cirugía, Bartholomew's Hospital, en la misma sede 50 años después en la *Bradshaw Lecture*, con el título “The Surgery of The Sympathetic Nervous System”¹⁴; Gask se refirió a la conferencia de Paget, pero no entró en hacer comentarios sobre el tema del trabajo.

Archibald Garrod en la conferencia anual ante la *Medical Society of London* que tuvo lugar el 21 de mayo de 1928 con el título de “Lessons of rare maladies”⁸ estableció un análisis sobre la descripción de enfermedades raras a lo largo del tiempo. Archibald Garrod explicó que en las enfermedades raras se podían encontrar las claves para no pocos puntos oscuros en fisiología y patología. Recordaba que en tiempos del Primer Imperio, cuando las universidades francesas se encontraban en una fase de cambio, en algunas escuelas médicas se establecieron cátedras para la exposición de casos y enfermedades raras; y en el *Dictionnaire des Sciences Médicales* (1813) se podía encontrar un artículo de Fournier sobre casos raros con una extensión de 120 páginas. En revistas y actas médicas británicas el conferenciante había encontrado solamente dos citas de este tema: una, en la serie de *Bradshaw Lectures*, de Sir James Paget en el año 1882 (antes citado), y otra en el discurso ante la *Medical Society of*

¹³ Paget, J. - The Bradshaw Lecture on Some Rare and New Diseases. Delivered at the Royal College of Surgeon of England on December 13th, 1882. BMJ. London. Publishing Group Ltd. ISSN 2044-6055 1882; Dec, 16: 1189-1193.

¹⁴ Gask, G.E. - The Surgery of the Sympathetic Nervous System (The Bradshaw Lecture, delivered before de Royal College of Surgeons of England, December, 1932). BJS 1933; 21: 113-30. Fecha consulta 20-10-2015. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.1800218112/abstract>

London por Sir Jonathan Hutchinson en el año 1889. Según Garrod, el estudio de lo que se podría llamar 'experimentos de la naturaleza' era de un valor especial, y muchas lecciones dadas por enfermedades raras no se podían aprender de otro modo.

Garrod indicaba que desde los inicios surgían dos preguntas preliminares: ¿Era necesario trazar una línea que divida casos raros de enfermedades raras? y ¿Qué quiere decirse con el término 'enfermedad rara'? La respuesta a la primera pregunta era negativa. Cada ejemplo de una enfermedad rara era un caso raro, y un síndrome raro podría deberse a la incidencia de una sintomatología común en una situación poco común. En cuanto a la pregunta segunda, las enfermedades realmente raras eran, para él, las que rara vez se veían en personas en cualquier región del globo y en cualquier condición vital. En cuanto al criterio de rareza, al conferenciante le parecía que entre aquellas enfermedades comunes que llenaban los hospitales y aquellas poco comunes cuya incidencia se podía contar con los dedos, estaba representado cada grado de rareza; pero creía que la mayor parte de enfermedades se encontraba en una de las categorías extremas, y que relativamente pocas eran '*algo raras*'.

Unos 60 años después, en 1994 cuatro compañías (Elf Sanofi, Fournier, Rhône-Poulenc Santé y Roussel Uclaf) contactaron con el Director general del organismo francés, *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (Inserm) para solicitar la colaboración de la investigación pública con objeto de facilitar o mejorar el desarrollo de sus productos en lo referente a medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas, lo que indicaba que las categorías enfermedades huérfanas y enfermedades raras no estaban claras¹⁵. La administración pública francesa abordó el asunto y publicó un informe con el título *Les orphelins de la santé*, conocido como el Informe Wolf¹⁶. Este texto tiene un valor clave en la historia europea de medicamentos huérfanos y de enfermedades raras. Una de sus cuestiones centrales fue la diferenciación entre enfermedades raras y enfermedades huérfanas, considerando las últimas “patologías que prevalecen en países en desarrollo”.

Indicaba que la inclusión de enfermedades raras en una categoría más amplia llamada enfermedades huérfanas estaba en consonancia con la historia americana de los dos conceptos hasta la adopción de la *Orphan Drug Act*; el informe incluía también en este grupo las enfermedades parasitarias. Sobre ésta clasificación aclaraba lo siguiente:

¹⁵ Huyard, C. - How did uncommon become “rare diseases”? History of a boundary object. *Sociology of Health & Illness*. Editor Gareth Williams and Ian Rees Jones. ISSN 1467-9566. Año 2009; 31 (4):463-477.

¹⁶ Wolf, A. - *Les orphelins de la santé*. Paris; Inserm Éditions. 1994:1. Loc. cit. en Huyard (2009).

los pacientes con enfermedades raras que son considerados dentro de la política de medicamentos huérfanos, viven en países desarrollados, y por eso son económicamente solventes. Por el contrario, pacientes con enfermedades parasitarias viven en países en desarrollo, y en consecuencia los enfermos son mucho menos solventes. Ciertos medicamentos contra enfermedades parasitarias están disponibles, lo que no siempre sucede en el caso de las enfermedades raras, muchas de las cuales permanecen poco estudiadas y mal entendidas. El informe concluía que enfermedades raras afectaban a pacientes solventes, pero hay que entenderlas mejor¹⁶.

En la Unión Europea la primera referencia a nivel legislativo de enfermedades “huérfanas” la introduce la Posición Común (CE) N° 3/94 adoptada por el Consejo el 14 de enero de 1994¹⁷. En ella, se especifica que este grupo de enfermedades estará entre las enfermedades con un fuerte impacto socioeconómico, prioritarias en la investigación sobre biomedicina y salud. Ese mismo año, la Comunicación de la Comisión de 2 de marzo de 1994, sobre las líneas generales de política industrial que deben aplicarse al sector farmacéutico, señala la problemática que representan las más de 5000 enfermedades raras puesto que el apoyo de las administraciones en su investigación se da más difícilmente que con las enfermedades de elevada prevalencia. En esta comunicación se habla indistintamente de enfermedades raras o huérfanas y se introduce el término medicamentos huérfanos.

Posteriormente, la Propuesta de Decisión del Consejo, por la que se adopta un programa específico de investigación, desarrollo tecnológico y demostración en el campo de la biomedicina y la salud (1994-1998) recoge el término “enfermedades poco frecuentes” vocablo que contemplaría más fielmente la naturaleza de estas enfermedades. La propuesta también empleó la denominación “orphan illnesses” (enfermedades huérfanas)¹¹, utilizándose las dos terminologías de forma indistinta.

La Decisión n° 1110/94/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de abril de 1994, relativa al cuarto programa marco de la Comunidad Europea para acciones comunitarias en materia de investigación y desarrollo tecnológicos y demostración¹⁸, recogió entre las prioridades los medicamentos huérfanos, al indicar:

¹⁷ Posición común (CE) 3/94 adoptada por el Consejo, el 14 de enero de 1994, con vistas a la adopción de la Decisión del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa al cuarto programa marco de la Comunidad Europea para acciones comunitarias en materia de investigación y desarrollo tecnológico y de demostración en el campo de la biomedicina y de la salud (1994-1998). DO C 101 de 9-4-1994.

¹⁸ Decisión 1110/94/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de abril de 1994, relativa al cuarto programa marco de la Comunidad Europea para acciones comunitarias en materia de investigación y

“Entre las actividades se incluirá un inventario de estas enfermedades poco frecuentes y, en colaboración con la parte del programa que se refiere a la investigación sobre medicamentos, la constitución de un banco de medicamentos «huérfanos» con vistas a la investigación clínica” .

Ante esta perspectiva un grupo de cuatro asociaciones francesas, llamado *Eurordis (European Organization for Rare Diseases)* emprendió en 1997 una acción de consulta. Las asociaciones que constituyeron el grupo fueron la *Association française contre les myopathies (French Muscular Dystrophy Association/AFM)*, la *Association française de lutte contre la mucoviscidose (French Cystic Fibrosis Association/AFLM)*, la *Ligue Nationale contre le Cancer* y la *Aides Fédération Nationale* (una asociación anti-VIH), que aunque su participación parezca sorprendente, no lo es porque medicamentos huérfanos se habían utilizado contra el cáncer y el AZT había tenido la designación de huérfano^{19,15} .

Según Huyard el resultado fue que, pacientes que consideraban su situación injusta apoyaban la causa de las enfermedades raras, mientras que pacientes con enfermedades efectivamente raras satisfechos con su situación no lo hicieron. Entre las asociaciones fundadoras de *Eurordis*, por ejemplo, la *AFM* tomó la iniciativa, mientras que la *AFLM* contribuyó poco, principalmente porque sus pacientes estaban satisfechos con la organización de atención y la investigación científica. Esto subraya el hecho de que 'rareza' no es un concepto meramente estadístico, sino también abarca dimensiones cualitativas.

El presidente de la *AFM* fue el impulsor del grupo *Eurordis* al buscar alianzas para incluir un número creciente de pacientes, a fin de contribuir a decisiones y directivas en el campo de la salud pública. Tal influencia política no se hubiese podido conseguir al restringir las acciones de la asociación a las necesidades de sus miembros con distrofia muscular. Al perseguir el objetivo de reunir partidarios, la *AFM* identificó problemas que tenían en común con pacientes con otras patologías y elaboró una actuación sobre la base de estos problemas. La asociación patrocinó un servicio de *hotline* y la gestión de una base de datos dedicada a enfermedades raras (*Orphanet*)¹⁵; el Comité de protección de datos personales francés (*Comisión Nacional de Informática y*

desarrollo tecnológicos y de demostración en el campo de la biomedicina y de la salud (1994-1998). DO L 26 de 18-5-1994.

Libertad, CNIL), dio la aprobación para la creación de *Orphanet* el 5 de Mayo de 1997¹⁹.

En 1997, la Comisión Europea publicó una Comunicación relativa a un programa de acción comunitaria sobre enfermedades poco comunes dentro del marco de actuación en el ámbito de la salud pública²⁰ y el 29 de abril de 1999 aprobó un Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003)²¹ (puede observarse que no se utiliza la terminología anglosajona de “enfermedad rara”); las define del siguiente modo:

“A efectos de este programa, se consideran enfermedades poco comunes, incluidas las de origen genético, las enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica, con una prevalencia tan baja que es necesario aunar esfuerzos de modo especial para velar por evitar una morbilidad o mortalidad perinatal o precoz importante, o una disminución considerable de la calidad de vida o del potencial socioeconómico del individuo.

A modo de indicación, puede considerarse como prevalencia baja una prevalencia generalmente reconocida de menos del 5 por 10 000 en la Comunidad”.

Para Huyard¹⁵, la definición de la categoría de enfermedades raras basada en la prevalencia indujo a un cambio en su concepción por la industria farmacéutica y la administración pública. Para la primera, el potencial de la categoría residía en su conexión con el estatus de medicamento huérfano que se concebía como un instrumento poderoso de innovación. Para la última, era un instrumento de acceso a temas de salud pública que, en otras circunstancias, hubieran permanecido invisibles. Más recientemente, en 2006, era de la investigación del genoma humano, se sigue abordando cuestiones sobre las enfermedades raras, pero en este caso como proveedoras de información para enfermedades comunes; así Frederick S. Kaplan, bajo el título, *The Key to the Closet is the Key to the Kingdom: A Common Lesson of Rare Diseases*²², además de referenciar la carta de Harvey antes comentada, cita a Francis S. Collins,

¹⁹ Estatutos de calidad de Orphanet. Fecha de consulta 29-09-2015. En

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutHealthCarePolicies.php?lng=ES.

²⁰ Valverde López, JL y Cabezas López, M.D. - La futura regulación de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. *El farmacéutico*. Barcelona. Ediciones Mayo. ISSN: 0213-7283. Año 1998 (210): 44-52.

²¹ Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003). Decisión nº 1295/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999. DO L 155 de 22-6-1999.

²² Kaplan, F.S.- *The Key to the Closet is the Key to the Kingdom: A Common Lesson of Rare Diseases*. July 2006. Fecha de consulta 24-10-2015. Disponible en <http://thecpnetwork.org/Kaplancolumn.pdf>.

director de "*The National Human Genome Research Institute*" y desde el año 2009 Director de *The National Institutes of Health* (NIH) quien señalaba: "Mientras que muchos de los genes que estamos buscando son responsables de enfermedades raras, lo que aprendemos de estas enfermedades tiene, a menudo, consecuencias profundas para nuestro entendimiento de afecciones más comunes". Kaplan incidía en el mismo aspecto al señalar: "La naturaleza no utiliza genes, moléculas, o sendas distintas para enfermedades comunes y para raras. Más bien, a menudo es la enfermedad rara que en realidad revela qué gen, molécula, o senda secuestra la naturaleza para sus enfermedades comunes. Así, la clave de la enfermedad rara a menudo es la clave de la común. La llave del armario muchas veces es la llave del reino".

Otra cita que confirma lo antes expuesto lo constituye el trabajo *A new grammar for drug discovery* de Mark Fishman y Jeffrey Porter²³ que discuten el valor de enfermedades raras no solamente para iluminar condiciones comunes, sino también para el descubrimiento de medicamentos nuevos.

En el mismo año 2006, J.K. Aronson²⁴, Presidente del Comité Editorial del *British Journal of Clinical Pharmacology* analizaba en la sección *Editors' view* de la revista, bajo el título "Rare diseases and orphan drugs", el origen de la palabra *orphan*; hablaba del término *Medical orphans*, señalando que lo había introducido en 1954 Melnick, quién describía "... nuevos virus, provisionalmente llamados "orphan viruses" porque se sabía tan poco a qué enfermedades pertenecían. Una vez comentados estos términos analizó el término enfermedad huérfana; decía que dicho término implica dos conceptos separados pero relacionados: Uno para describir enfermedades que están "desatendidas" por los médicos y el otro concepto se utilizaba más específicamente para designar enfermedades que afectan a un número reducido de pacientes.

4.2 Medicamentos huérfanos, ¿desde cuándo?

El inicio oficial del término medicamento huérfano se ha de situar en la aprobación de la "Orphan Drug Act" en 1983 por la FDA, sin embargo hasta la publicación de la normativa se recorrió un camino previo en el que se dieron una serie

²³ Fishman, M. y Porter, J - *A new grammar for drug discovery*. Nature. Reino Unido. Editor Nature Publishing Group. ISSN. 0028-0836. Año 2005; 437:491-3.

²⁴ Aronson, J.K. - *Rare disease and orphan drug*. Br J Clin Pharmacol. British Pharmacological Society. ISSN. 1365-2125. Año 2006; 61 (3): 243-245.

de situaciones motivadas básicamente por reformas legislativas, que llevaron a profesionales sanitarios y a representantes de la administración a expresar sus opiniones y propuestas.

La causa del proceso que llevó a la aprobación de dicha normativa cabe situarlo con la tragedia de la talidomida. Es necesario recordar que esta sustancia sintetizada en Alemania por el laboratorio Chemie Grünenthal, llegó al mercado alemán como sedante/hipnótico en octubre de 1957 con la marca Contergan®; poco después se exportó a numerosos países del mundo. Una de las excepciones fue en EE.UU. Allí, el laboratorio Richard Merrell había solicitado el registro del medicamento con talidomida, Kevadon®, pero Frances Oldham Kelsey, contratada por la FDA, advirtió que no había ninguna evidencia sobre el efecto del preparado en el feto, por lo que se denegó la autorización.

A partir del año 1959 llegaron los primeros informes sobre efectos secundarios de Contergan®, se publicó el caso de una anomalía rara congénita –la focomelia- en un neonato. Eso intensificó la sospecha ya existente, sobre el efecto teratogénico de la talidomida. En noviembre de 1960 un *farmacéutico alemán* se dirigió al laboratorio con la pregunta sobre si el uso de Contergan® podría llevar a malformaciones infantiles, Grünenthal lo negó²⁵ pero en el período siguiente se acumularon informes sobre un incremento insólito de malformaciones infantiles congénitas previamente raras. En 1961, la revista médica alemana *Medizinische Welt* habló del fenómeno e informó de 96 casos de malformaciones; el 26 de noviembre de 1961, la *Welt am Sonntag*, un dominical popular alemán, salió con el titular “*Mißgeburten durch Tabletten?*“ (¿Criaturas deformes por culpa de pastillas?). Al día siguiente el laboratorio retiró Contergan® del mercado^{25,26}.

En EE.UU, a pesar de no tener la autorización de comercialización, la compañía distribuyó el medicamento Kevadon® a unos 20000 pacientes, incluidas algunas mujeres embarazadas; la FDA desconocía el hecho y al advertirlo lanzó una campaña nacional para recuperar todos los suministros del medicamento²⁷.

²⁵ Maio, G. - Zur Geschichte der Contergan-Katastrophe im Lichte der Arzneimittelgesetzgebung. Dtsch Med Wochenschr. Stuttgart.Thieme. ISSN 0012-0472. Año 2001;126:1183-1186.

²⁶ Bel Prieto, E. - Medicament orfes I malalties poc frequents. Del desconeixement al protagonisme o del coneixement a l'eradicació. Discurso sesión inaugural del año 2012. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Barcelona. ISBN. B-584-2012. Año 2012: 41-43.

²⁷ Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development. FDA Consumer Health Information/U.S.Food and Drug Administration. Octubre 2012. Fecha de consulta 26-10-2015. Disponible en <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm>.

Justamente, en el año 1959, el Senado de los EE.UU había iniciado una serie de audiencias para valorar las posibles enmiendas a la *Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act* de 1938. Cuando se abrió el debate de reforma de la FD&C, la finalidad que se buscaba era más bien de tipo económico y mejorar la información que recibían los consumidores; sin embargo durante el período que duró el proceso de reforma de la legislación estadounidense y al surgir el grave problema de la talidomida, la modificación de la legislación americana se orientó a un mayor requerimiento de las condiciones para la aprobación de nuevos medicamentos, aumentando las exigencias sobre ensayos preclínicos y clínicos. La aprobación de la reforma tuvo lugar el 10 de octubre de 1962 cuando el Presidente J. F Kennedy aprobó el *Amendments to the Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act de 1938*, conocida como Kefauver-Harris Amendment²⁸. La nueva normativa autorizaba a la *FDA* a realizar una revisión de los medicamentos comercializados entre 1938 y 1962; cerca de 4000 de los cuales permanecían en el mercado y el 85% eran medicamentos de prescripción. La *FDA* contactó con la *National Academy of Sciences* en junio de 1966 para llevar a cabo una revisión de los datos de efectividad emitidos por las compañías. Se encontró que sólo un 12 % de los medicamentos cumplía todas las exigencias o requisitos y el 40% eran menos efectivos de lo establecido en las nuevas normativasacima²⁸.

A partir de esos informes la *FDA* tuvo la responsabilidad de llevar a cabo difíciles acciones que condujeron a diversos litigios, puesto que se debieron adaptar o retirar del mercado numerosos medicamentos. Se dio el caso de principios activos que no fueron ni revisados ni retirados de la venta y quedaron disponibles a través de las farmacias de hospital para su utilización como fórmulas magistrales y aunque no tuvieran autorización legal tenían el estatus de estar allí para “finalidades químicas”¹¹. Ante esta situación, Georg P. Provost, farmacéutico de hospital, publicó en 1968, una editorial en el *American Journal of Hospital Pharmacy* con el título ““Homeless” or “Orphan Drug””²⁹. La editorial representa un hito en el empleo de la terminología de “medicamento huérfano”, puesto que muchos autores coinciden en señalar que es la primera vez que se utilizó el término “orphan drug”. Por otro lado los comentarios de

²⁸ 50 Years: The Kefauver-Harris Amendments Interactive Storyboard. FDA. Fecha de consulta 26 -08-2015. Disponible en <http://regulatorydoctor.us/wp-content/uploads/2014/12/FDA-Information-on-The-Kefauver-Harris-Amendments.pdf>.

²⁹ Provost, G.P. - “Homeless” or “Orphan” Drug. *American Journal of Hospital Pharmacy*. Editor American Society of Health-System Pharmacists. ISSN. 002-9289. Año 1968; 25 (Nov): 609.

Provost en esta editorial son de gran importancia, puesto que demuestra la preocupación de los farmacéuticos de esa época por este tipo de medicamentos.

Provost señalaba que el uso de sustancias no aprobadas como medicamentos era una materia que preocupaba seriamente en la práctica farmacéutica. Indicaba que dichas sustancias habían recibido el término de “homeless” or “orphan drugs”. Bajo esta denominación se incluían no sólo los medicamentos huérfanos sino también productos a los que se les negaba el calificativo de medicamento al especificar en la etiqueta “para fines químicos, no para el uso medicinal. Indicaba, también, la necesidad de diferenciar entre los medicamentos “huérfanos” y los productos medicinales en el mercado que se utilizaban para fines clínicos no admitidos en el prospecto. Bajo la categoría “huérfano” entendía una sustancia no aprobada para el uso como medicamento o no etiquetada para este uso. En el segundo grupo se refería a la utilización de un medicamento para una indicación no aprobada por la FDA.

También señala en la misma editorial que ante la situación que se encontraban las farmacias de hospital, la *ASHP House of Delegates* (American Society of Health-System Pharmacists. House of Delegates) adoptó una resolución en abril de 1967, fruto de la cual fue la realización de una reunión, en octubre del mismo año, con personal de la *ASHP* y funcionarios del *Bureau of Medicine* de la *FDA* para hablar del tema de los medicamentos “sin hogar”. Con la promoción de la *FDA* y siguiendo una recomendación del comité de investigación de la *ASHP*, se elaboró un cuestionario con el fin de determinar la extensión del uso de medicamentos “sin hogar” en los hospitales. El cuestionario se envió a todos los miembros de la *American Hospital Association*. El objetivo era “determinar qué productos acabados se preparan con medicamentos "sin hogar", las formulaciones en las que estas sustancias se utilizaban, los controles ejercidos por el farmacéutico, las indicaciones clínicas y posibles productos alternativos” y otras informaciones complementarias.

La respuesta del cuestionario fue esperanzadora, pues se recibieron unos cientos de respuestas, que, según Provost, permitiría obtener una información con la cual se podría iniciar un diálogo entre al *ASHP* y la *FDA* para llegar a una normativa o normativas que regulasen no sólo los medicamentos huérfanos sino también la utilización de medicamentos con indicaciones diferentes a las indicadas en la ficha técnica e indicaba que “encontrar un hogar para los medicamentos "huérfanos" será el más reciente de una larga lista de resultados que ha logrado la *American Society of Hospital Pharmacists*”.

En Europa, siguiendo los pasos de los Estados Unidos, surgió la necesidad por parte de la Unión Europea de armonizar las legislaciones europeas sobre medicamentos, aprobándose la Directiva 65/65/CEE, de 26 de enero, relativa a la aproximación de las disposiciones reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y años después se aprobó la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros sobre normas y protocolos analíticos toxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas. Al igual que sucedía en los Estados Unidos se presentaron situaciones que dificultaban el tratamiento de las enfermedades raras, las cuales se denunciaron en las revistas profesionales. Por ejemplo, en 1975, Walshe dirigía una carta al *British Medical Journal*³⁰, en la que exponía que en el año 1956³¹ empezó a investigar el uso de la penicilamina para el tratamiento de la enfermedad de Wilson y que una vez superados los variados y considerables obstáculos consiguió que el “nuevo medicamento fuese aceptado en la farmacopea”. Indicaba que el medicamento fue sometido sólo a un mínimo de ensayos de toxicidad, lo justificaba del siguiente modo:

“El hecho de que la penicilamina se había detectado en la orina de pacientes que estaban recibiendo penicilina parenteral³² sugirió que la toxicidad no sería ningún problema grave, al menos en lo que concernía al D-isómero³³. Con objeto de comprobarlo solicitó a Merck, Sharp Dohme que realizasen algunas pruebas de toxicidad aguda con ratones. Con el resultado de las mismas la sustancia entró en la práctica clínica. Walshe afirmaba que con su utilización se obtenía un gran avance en el tratamiento de la enfermedad de Wilson y recordaba que este medicamento también era válido para otras intoxicaciones con metales pesados, y para un número de otras enfermedades no relacionadas —p.ej. cistinuria, artritis reumatoide...”.

Sin embargo la utilización de la penicilamina tenía sus detractores, tal como se evidencia en otro escrito de Walshe en el que seguía defendiendo la utilización de la misma en la enfermedad de Wilson a pesar de los efectos adversos que otros autores publicaban y que él reconocía, pero indicaba que: “Afortunadamente, la mayoría de estas complicaciones son poco comunes en pacientes con la enfermedad de Wilson, y todas remiten si se termina el tratamiento a tiempo”. Justificaba la necesidad de su

³⁰ Walshe, J.M. - Drugs for Rare Diseases. *British Medical Journal*. London. Publishing Group Ltd. ISSN 2044-6055. Año 1975; 20 September: 701-702.

³¹ Walshe, J.M. - *The Lancet*. Año 1956; 1, 25. Loc cit en Walshe JM (1975).

³² Walshe, J.M. - *Quarterly Journal of Medicine*. Año 1953, 22, 483. Loc. cit. en Walshe JM (1975).

³³ Walshe, J.M. - *American Journal of Medicine*. Año 1956, 21, 487. Loc. cit. en Walshe JM (1975).

utilización en los pacientes con la enfermedad de Wilson en los siguientes términos: “El no poder utilizar el medicamento para los pacientes cuyas enfermedades pueden tratarse por métodos alternativos, no es un gran desastre, pero para los pacientes con la enfermedad de Wilson es el equivalente a una sentencia de muerte”. De todas formas, Walshe continuó con una nueva búsqueda al observar que “un joven de 15 años que había tomado penicilamina contra la enfermedad de Wilson durante seis años, desarrolló el síndrome nefrótico. Se habían hecho dos intentos de desensibilización sin éxito, pero la situación eventualmente se podía salvar por la introducción de un nuevo agente quelante oralmente activo, el [dihidrocloruro de trietilentetramina o trientina – trien 2HCl]”.³⁴ Seis años más tarde, el joven se mantenía con buena salud gracias a este medicamento.

A partir de ese momento Walshe empezó con una nueva andadura la de proporcionar la nueva medicación a otros pacientes, lo cual fue posible porque el trien 2HCl purificado se preparó en el propio laboratorio de Walsche y las capsulas las preparó la farmacia del hospital de Addenbrooke. Posteriormente la farmacia de hospital aceptó tomar el control de la purificación de trien 2HCl tanto como la preparación de las cápsulas; sin embargo Walshe seguía sin ver clara la situación e indicaba que no estarían en condiciones de hacerlo sin la emisión de una autorización, por lo que consideraba que este procedimiento de *do-it yourself* debería sustituirse por una base comercial sólida y con un respaldo legal. Lo expuesto por Walshe y por otros sanitarios propició que se introdujeran medidas que favorecieron el acceso de medicamentos para este tipo de enfermedades.

Un año antes, 1974, Lyle³⁵, consideraba que la provisión de nuevos medicamentos destinados a enfermedades raras iban peor que antes y lo ilustraba con el caso del Dr. Walshe con la penicilamina y su sustituto la trietilen tetramina dihidroclorhidrato (TRIEN). Indicaba que aunque había la posibilidad de obtener una “autorización especial” en determinadas circunstancias, había investigado que los laboratorios todavía eran reacios a continuar con preparaciones como el Trien debido al miedo a demandas y a la publicidad negativa.

³⁴ Walshe, J.M. - The Lancet. Año 1969, 2, 1401. Loc cit en Walshe JM (1975).

³⁵ Lyle, W.H. - Drugs for rare diseases. Postgraduate Medical Journal. London. BMJ Publishing Group. ISSN. 0032-5473. Año 1974; 50 (February): 107-108

Un año después Lyle volvía a escribir una carta al Director de *The New England Journal of Medicine*³⁶ en la que exponía su pesar por no haber recibido una respuesta a la carta del año anterior e indicaba que *The Lancet*³⁷ había reconocido que existía un vacío terapéutico, pero se quejaba de que “el autor líder de *The Lancet* como los corresponsales del periódico empañaron el asunto equivocándose al no diferenciar entre “medicamentos contra las enfermedades de los pobres” y medicamentos contra enfermedades raras. Lyle pensaba que las consideraciones económicas que respondían a la ausencia de los primeros, no creía que fueran la causa de los segundos.

Por ello, volvía a enfatizar que el problema del desarrollo de medicamentos huérfanos era más un problema de responsabilidad, que de tipo económico porque en el caso de enfermedades raras podría ser casi imposible procurar suficiente evidencia para satisfacer los requisitos establecidos y, por supuesto, el coste de reunir la evidencia toxicológica y la realización de otros estudios sería tan alto que resultaría prohibitivo. Lyle terminaba con la siguiente afirmación y una esperanza: “Si, por ejemplo, la penicilamina no se hubiese introducido para la enfermedad de Wilson, ahora no estaría disponible para usos distintos y más amplios. La alternativa del doctor Walshe a la penicilamina representa un espléndido y sólido caso de prueba. El desafío incómodo aquí se ha ignorado. Esperemos que se aborde en América”.

En Estados Unidos el tema se abordaba justamente en esas fechas puesto que en 1974 la *Bureau of Drugs* de la *FDA* convocó la denominada *1974 Interagency Committee on Drugs Of Limited Commercial Value*, que concluyó en 1975 en un informe provisional en el que se señalaba la necesidad de datos adicionales en cuanto al número de pacientes afectados y cantidad de medicamentos implicados. Algunos miembros declararon que preferirían políticas que no contemplasen una intervención federal, o la intervención menor posible³⁸.

En 1977 la *Office of Technology Assessment* elaboró informes, dirigidos al Congreso, a la Comisión para el Control de la enfermedad de Huntington y sus consecuencias y a la secretaria de la entonces *Health, Education and Welfare (HEW)*. La Asociación de laboratorios farmacéuticos también realizó una apelación a la Casa

³⁶ Lyle, W.H. - More on “Orphan” Drugs. *N Engl J Med*. Boston. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año 1975; 292 (15, April 10): 813-815.

³⁷ Editorial -*The Lancet* 1974; 1: 440. Loc.cit en Lyle W.H (1974).

³⁸ Significant Drugs of Limited Commercial Value. Report of The Interagency Task Force to The Secretary of Health, Education and Welfare; 29 de junio de 1979. Fecha de consulta 26-10-2015. Disponible http://rarediseases.info.nih.gov/files/1979_Interagency_Task_Force_Report_on_Significant_Drugs_of_Limited_Clinical_Value.pdf.

Blanca. Además, un número de Diputados y Senadores expresaron su preocupación y en 1979 el Senado aprobó la *Drug Regulation Reform Act*, la cual proporcionaba algunos fondos para la investigación de medicamentos de limitado valor comercial. Por otro lado muchas organizaciones ya contribuían para facilitar la disponibilidad de de medicamentos para las poblaciones limitadas de pacientes³⁹.

Otra importante colaboración fue la del *National Center Institute of the National Institutes of Health (NIH)*, que disponía del Congreso de fondos para la investigación, apoyaba ensayos preclínicos y clínicos de productos contra en cáncer. El *Centro para el Control de enfermedades* había distribuido medicamentos no comercializados para el tratamiento de enfermedades infecciosas no comunes (raras). La *FDA* había recopilado, revisado datos y buscado, generalmente con éxito, empresas farmacéuticas para distribuir medicamentos de poco valor comercial³⁹.

Estos informes y propuestas constituyen por tanto el inicio en EE.UU de lo que sería la regulación de medicamentos huérfanos, sin embargo, no parecían suficientes en el ámbito sanitario, como lo demuestran una serie de cartas publicadas en esos años en los diarios médicos; como la publicada el 13 de abril de 1978, en la sección *Sounding Boards* (Caja de resonancia) del *New England Journal of Medicine*, titulado *Creative tensión: FDA and Medicine*⁴⁰ en el que su autor, Donald Kennedy, comisionado de la *FDA*, exponía que desde su incorporación a la *FDA* había recibido correspondencia de médicos en ejercicio, que consideraban que la *FDA* ignoraba sus conocimientos sobre experiencias clínicas en el momento de tomar decisiones sobre los medicamentos. Kennedy expuso al respecto una serie de consideraciones, comentando las críticas sobre “el vacío terapéutico” que apuntaban los médicos; analizó las limitaciones de la legislación vigente en ese momento y comentó las reformas que se realizaban o proponían y expuso la propuesta de creación del *Centro Nacional de Farmacología Clínica*, con el objetivo de llevar a cabo y apoyar la investigación y la formación en farmacología clínica, estudiar las cuestiones sobre la política de regulación de medicamentos y se preveía que también se pudiera llevar a cabo ensayos de medicamentos destinados a enfermedades raras, también llamadas “enfermedades huérfanas”, que ofrecía pocos incentivos comerciales para la investigación y el desarrollo.

³⁹ Finkel, M.J - Drugs of Limited Commercial Value. *N Engl J Med*. Boston. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año1980; 302 (11, 13 de March): 643-644.

⁴⁰ Kennedy, D. - Creative Tension: FDA and Medicine. *N Engl J Med*. Boston. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año 1978; 298 (15- April 13): 846-850.

Tan sólo unos días después, el 20 de abril, en la misma sección del citado diario médico el Dr. Van Woert, de la *Mount Sinai School of Medicine* escribía, bajo el título *Profitable and Nonprofitable Drugs*, incidía de nuevo en los problemas expuestos por Lyle y añadía que el coste de asumir la responsabilidad legal para las pruebas clínicas de estos medicamentos destinados a enfermedades raras podía ser descomunal, puesto que el número de pacientes potenciales que sacarían provecho del medicamento podía ser demasiado pequeño y el tiempo de espera para poder patentar un nuevo medicamento o el tiempo anticipado para su desarrollo podían ser demasiado largos para permitir un retorno suficientemente rentable antes de caducar la patente. Por ello, proyectos potenciales de investigación que involucraban medicamentos para enfermedades infrecuentes o no rentables se descartaban. Como el coste de cumplir con los requerimientos de la *FDA* subía, la amplitud de intereses de investigación de la industria farmacéutica bajaba. Recientemente, decía, este punto ha sido bien documentado por la Comisión para Combatir la Enfermedad de Huntington y sus Consecuencias (*“Commission to Combat Huntington's Disease and Its Consequences”*)⁴¹ en su testimonio ante el *Senate Appropriations Committee*. Esta consideración también fue confirmada por Jim Russo, portavoz de la *“Pharmaceutical Manufacturers Association”*⁴².

Otro problema que Van Woert consideraba estrechamente relacionado con la rigidez de los reglamentos de la *FDA* era la producción de medicamentos de valor comercial limitado, también conocidos como medicamentos de servicio (*“service drugs”*); la nueva normativa había aumentado el número de medicamentos que entraban en esta categoría. Como constató el doctor M. E Trout⁴³, vicepresidente y director de asuntos médicos de Sterling Drug, Inc. NYC, “... no es ningún secreto que tales productos [“service drugs”] ya no se desarrollan debido al gasto tremendo tanto de la investigación básica como clínica”. El problema se había expuesto a la *Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA)*, a la *FDA* y a los *NIH*, pero ninguno de ellos fue capaz de resolver el problema. Aunque todos estaban de acuerdo que existía una necesidad para el desarrollo de *service drugs* (*“medicamentos de servicio”*), en ese

⁴¹ Report of the Commission for the Control of Huntington's disease and the Consequences: Report to Congressional Committee. October 17, 1977. Available from NINCDS, Bethesda, MD 20014. Loc.cit. en Van Woert M.H(1978).

⁴² Drug companies accused of lagging in Research to curb rare diseases. New York Times, October 18, 1977, p. 34. Loc. cit. en Van Woert M.H (1978).

⁴³ Trout, M.E. - Drug licensing: the case for royalties on off-patent drugs. Hospital Formulary 12:342-7, 1977. Loc. cit. en Van Woert M.H (1978).

momento no existía un medio formal mediante el cual se pudiera conseguir ese desarrollo.

Van Woert examinaba la posición de las tres partes implicadas (*NIH*, las empresas farmacéuticas i la *FDA*) y concluía que era necesaria una nueva legislación, por lo que realizaba unas propuestas que deberían tenerse en cuenta para una futura modificación de la normativa.

Los comentarios del Dr. Van Woert tuvieron su resonancia como lo demuestra el artículo de Marion J. Finkel de la *FDA*, del 13 de marzo de 1980³⁹. Finkel apuntó que en el tiempo que se publicaron los comentarios de Van Woert, el *Bureau of Drugs* de la *FDA* había convocado en marzo de 1978 la *Interagency Task Force on Significant Drugs of Limited Commercial Value*³⁸. A este grupo de trabajo se le encargó revisar informes de Comités anteriores, tales como, el *Interim Report of the Committee on Drugs of the Limited Commercial Value* de 1975, y proponer una política para establecer acciones y establecer medios para tratar el reconocido problema sobre los insuficientes recursos y motivaciones para desarrollar medicamentos útiles que tienen poco o ningún interés comercial.

La *Interagency Task Force* la componían la mayoría de los miembros del anterior Comité de 1975, otros miembros de otras agencias de la *Health, Education and Welfare (HEW)*, otros Comités consultivos de la *FDA*, tres expertos de los ámbitos científico, económico y legal y representantes de la industria farmacéutica; actuaba como presidente el director adjunto para la evaluación de nuevos medicamentos del *Bureau of Drugs de la FDA*, cuyo cargo ocupaba Marion J. Finkel.

El informe emitido en 1979 por *The Interagency Task Force* fue presentado Finkel³⁹. El informe presentaba unas propuestas, de las cuales cabe destacar:

1. Elaboración de un programa coordinado por un ente dentro de la *FDA*, en el que hubieran representantes del gobierno, la industria, profesionales, grupos dedicados a defender los intereses de las personas con enfermedades raras.
2. La *FDA* debía trabajar para acelerar la disponibilidad de medicamentos para las enfermedades poco comunes graves y dictar normas que estableciesen los requisitos científicos para establecer la seguridad y la eficacia de estos medicamentos.
3. Se debería promover la bajada de impuestos por la inversión en investigación y desarrollo de los medicamentos con limitado valor comercial o para los beneficios derivados de sus ventas.

Muchas de estas propuestas coincidían con las expuestas por el Dr. Van Woert **Erro! Marcador não definido.**, quién unos meses después, en julio de 1980⁴⁴, se unía a los comentarios de Finkel sobre la necesidad que el Congreso regulase normas para dar incentivos a los laboratorios farmacéuticos que desarrollasen medicamentos con valor comercial limitado; sin embargo opinaba que la propuesta de subvenciones para universidades, otras agencias de investigación, etc. podía ser útil para la evaluación preliminar de los medicamentos huérfanos, pero consideraba que sólo la industria farmacéutica disponía de las instalaciones y la experiencia para completar los amplios estudios requeridos antes de la comercialización de un medicamento. Van Woert presentaba dos cuestiones que consideramos importantes exponer por la relevancia que tienen incluso actualmente: ¿Es razonable exigir una inversión de 50 millones de dólares para la investigación de medicamentos que sólo se utilizaran para unos miles de pacientes? ¿Tiene la industria farmacéutica la obligación moral de contribuir a la asistencia médica de todos los pacientes, al igual que los médicos, hospitales y otros grupos sanitarios?

En el año siguiente Carolyn H. Asbury y Paul D. Stolley bajo el título *Orphan drugs: Creating a Policy*⁴⁵ se preguntaban en el mismo sentido, indicando que en una economía de libre mercado ¿cómo garantiza la comunidad, el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de importancia clínica y, por otra parte, de poca rentabilidad (“medicamentos huérfanos”)? Y decían que “en una época de floreciente progreso tecnológico en la industria farmacéutica, esta cuestión puede hacerse cada vez más significativa” y analizaron el informe de la *Interagency Task Force* cuestionando algunos puntos del programa, por ejemplo consideraban un contrasentido las recomendaciones de la *Task Force*, para que la industria devolviera los incentivos o subsidios estatales, totalmente o en parte. A pesar de sus particulares opiniones, Ausbury y Stolley creían que la *Interagency Task Force* había cumplido una función vital al intensificar la percepción pública de problemas difíciles y al ofrecer propuestas para su solución. Como tal, decían, “ella ha dado un primer paso importante en lo que tendría que ser un esfuerzo permanente para acercarse a una política de medicamentos huérfanos que resulte económicamente viable, socialmente aceptable, científicamente factible, políticamente apetecible, y legalmente equitativa”.

⁴⁴ Van Woert, M.H. Drugs of limited commercial value. N Engl J Med. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año 1980; 303 (2, July 10): 114

⁴⁵ Asbury, C.H.; Stolley, P.H. -Orphan Drugs: Creating a Policy. Annals of Internal Medicine. Philadelphia. American College of Physicians. ISSN. 1539-370. Año 1981; 95: 221-224.

Con anterioridad a este trabajo, en octubre de 1980, la carta publicada el día 23 en el *The New England Journal of Medicine*, por el farmacéutico de la empresa *Pfizer*, Thomas Alhuis de Nueva York⁴⁶, reconocía que en los “últimos meses” la *Food and Drug Administration*, el *Congreso* y la prensa habían demostrado un renovado interés en la materia de medicamentos “huérfanos” o de “servicio público”.

Alhuis⁴⁶ como representante de un laboratorio farmacéutico quiso salir en defensa de los mismos ante las numerosas afirmaciones que sostenían que los laboratorios sólo se interesaban en medicamentos de ventas y ganancias altas. Él defendía que dichas afirmaciones no eran verdad y lo justificaba a través del análisis del uso de medicamentos de “servicio público”. Con los datos obtenidos través de una revisión de los medicamentos aprobados en EE. UU en la década de los 70 (desde enero de 1970 a diciembre de 1979), concluía que una cuarta parte de los medicamentos aprobados por la *FDA* en este período estaban en el mercado como “servicio público” y sugería una reflexión en cuanto a la flexibilidad para aprobar medicamentos de servicio público, proponiendo la realización de una vigilancia *post-marketing* para aquellos medicamentos para los que no se hubiera podido realizar ensayos clínicos a gran escala.

Todas las sugerencias y propuestas por Alhuis, han de considerarse de gran valor histórico, porque gran parte de ellas se contemplan de una forma u otra en normativas vigentes en la actualidad.

En una carta publicada unos meses después en la misma revista, el Dr Melvin H. Van Woert⁴⁷ contestaba al Dr. Thomas Alhuis, e informaba que la diputada Elizabeth Holtzman había presentado al Congreso, en abril de 1980, la propuesta de una norma que fue apoyada por más de 40 diputados, en la que proponía la creación de una nueva oficina dentro del *National Institute of Health* para estimular el desarrollo de medicamentos contra enfermedades que sólo afligen un número relativamente bajo de pacientes. La legislación propuesta preveía que el director de esta oficina y sus asesores determinasen el potencial científico y las demandas terapéuticas de un medicamento huérfano y proporcionasen incentivos como asistencia financiera, seguros de responsabilidad y negociaciones entre el gobierno y agencias privadas que facilitase el desarrollo de dichos medicamentos.

⁴⁶ Alhuis, T. - Orphan drugs- Debunking a Myth. *N Engl J Med*. Boston. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año 1980; 303 (17- Oct 23): 1004-5.

⁴⁷ Van Woert, M.H. - Orphan Drugs: Proposed Legislative Help. *N Engl J Med*. Boston. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año 1981; 304 (4- Jan 22): 235.

El Dr Van Woert⁴⁷ hacia una llamada dirigida a la industria farmacéutica y a la profesión médica de unirse con organizaciones voluntarias para apoyar la legislación propuesta, de modo que todos los pacientes pudieran beneficiarse de la investigación farmacéutica.

Para Harol J. Simon⁴⁸, la necesidad de cooperación entre industria farmacéutica y comunidad académica en EE.UU era importante, puesto que consideraba que en esa época existía escaso estímulo y relación entre ellas, situación que no se daba en otros países conocidos por sus innovaciones farmacéuticas, como Suiza y la entonces Alemania Occidental, por lo que sugería como prioridad nacional, investigar más profundamente las razones y consecuencias de la “disyunción entre gobierno federal, la industria farmacéutica basada en la investigación innovadora y la comunidad académica de investigación biomédica”; proponía establecer una política y diseñar métodos, por los cuales estas instituciones se pudieran apoyar mutuamente y alcanzar los objetivos comúnmente aspirados. La elaboración de tal política, señalaba, permitiría una nueva era de desarrollo farmacéutico, incluyendo los medicamentos huérfanos.

Finkel^{49,50}, en 1982 y 1984, esta vez ya aprobada la *Orphan Drug Act*, volvía a incidir en las actuaciones que se llevaban a cabo en los últimos años hasta la publicación de la normativa, para mejorar la delicada situación de enfermos con una enfermedad “no común”. Recordaba las Comisiones que habían afrontado el problema (ya enumeradas anteriormente) y comentaba dos nuevos grupos de iniciativas que habían surgido a partir del informe del *Task Force* de 1979. El primer grupo de iniciativas partía del Congreso por los proyectos de ley, el de Elisabeth Holtzman, antes comentado y otro más reciente de Henry Wax y Nancy Kassebaum, este último estaba pendiente de revisión por parte del Congreso. El segundo grupo de iniciativas también se había iniciado pocos meses atrás, cuando la industria farmacéutica, el *Department of Health and Human Services (DHHS)* y la *FDA* establecieron organizaciones para el desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos. *Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA)* había constituido una *Comisión sobre medicamentos para enfermedades raras* cuyo objetivo era considerar propuestas para su desarrollo posterior de medicamentos y productos sanitarios no comercializados

⁴⁸ Harold, J. Simon - “Orphan Drug” for the Third World. *Annals of the Internal Medicine*. Philadelphia. American College of Physicians. ISSN. 1539-370. Año 1981; 95 (2): 231- 232.

⁴⁹ Finkel, M.J. - The Development of Orphan Products. *N Engl J Med*. Boston. Massachusetts Medical Society. ISSN. 0028-4793. Año1982; 307 (15, Oct. 7): 963-964.

⁵⁰ Finkel, M.J. - The Orphan Drug Act and the Federal Government’s Orphan Products Development Program. *PHR*. Washington. U.S. Public Health Service. ISSN. 0033-3549. Año 1984; 99 (3): 313-316.

destinados al tratamiento y diagnóstico de enfermedades no comunes. Otra actividad fue la realizada por *The Generic Pharmaceutical Industry Association* que estableció el *Institut for Orphan Drugs*) para dar apoyo a investigadores.

El Departamento de *Health and Human Services (HHS)* constituyó, en marzo de 1982, una comisión de productos huérfanos (*Orphan Product Board*) para valorar los posibles incentivos que favoreciesen el desarrollo de estos medicamentos. Esta comisión fue contemplada en la *Orphan Drug Act* de 1983, que se mantenía dentro del *HHS*. La comisión había desarrollado, desde 1982, una serie de procedimientos y políticas en relación a los tratamientos destinados a enfermedades raras.

Paralelamente la *FDA*, ya antes de la aprobación de la *ODA*, había establecido una Oficina para el desarrollo de medicamentos huérfanos (*Orphan Drug Development Office*) cuya finalidad era identificar productos nuevos mediante la revisión continua de la literatura médica publicada y de solicitudes de investigación presentadas a la *FDA* por compañías farmacéuticas e instituciones académicas y a través de comunicaciones de organizaciones profesionales, asociaciones de enfermos, compañías farmacéuticas extranjeras y nacionales, organismos regulatorios extranjeros e investigadores clínicos. Se observa, por tanto, que antes de la aprobación de la *Orphan Drug Act*, en los Estados Unidos, los medicamentos huérfanos al principio los constituían una lista definida de medicamentos pero posteriormente pasaron a ser todas las categorías de medicamentos a los que la industria farmacéutica no prestaba atención, entre los que se encontraban los que podían dar anticipadamente problemas de responsabilidad civil por sus efectos secundarios, los destinados a enfermedades propias de países del tercer mundo, medicamentos que no se podían patentar y aquellos que no eran rentables por el número reducido de pacientes.

Con esta situación se llega a la fecha clave para el desarrollo de los medicamentos huérfanos, el 4 de enero de 1983 que se aprueba la *Public Law 97-414*‡, por la que se realiza una enmienda a *The Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, que incluía en la sección 2 del capítulo 5 un subcapítulo B “*Drug for Rare Diseases or Conditions*”. Define el término *Rare disease or condition* como la enfermedad o condición que se da tan infrecuentemente en los EE.UU que no se espera que los gastos de investigación y comercialización se cubran con las ventas de dicho medicamento.

Por lo tanto la definición se basaba en aspectos económicos no de valoración de la prevalencia y establecía una serie de incentivos.

Los primeros resultados de la *Orphan Drug Act* de 1983 no fueron positivos puesto que hasta octubre de 1984 sólo se designaron 19 medicamentos como huérfanos; la razón fue que el criterio para designar un medicamento como huérfano se basó en su rentabilidad, lo que suponía una dificultad para los promotores para demostrar la falta de rentabilidad y también para la *FDA* para evaluarlo¹¹.

La legislación sobre medicamentos huérfanos empezó a tener éxito con la posterior enmienda de 1984⁵¹ que recoge como criterio para definir un medicamento como huérfano la prevalencia de la enfermedad, al establecer que el medicamento iría destinado a enfermedades o afecciones que no superasen los 200000 afectados en todos los Estados Unidos.

La legislación americana planteaba algunos problemas. El primero era el de que dos medicamentos pudieran ser similares, cuestión que decidía la *FDA* sin que hubiese ninguna norma legal que lo regulase y que en algún caso acabó en los tribunales. El problema se solucionó en 1992 con el concepto de superioridad clínica⁵², que preserva a la exclusividad en el mercado de los medicamentos innovadores, evitando las posibles copias “cosméticas” que consistían en pequeños cambios en macromoléculas. Así, los laboratorios se veían forzados a una investigación innovadora en el terreno de las enfermedades raras.

Otro problema, era el hecho que en algunos casos la legislación sobre medicamentos huérfanos reforzaba la exclusividad de algunos productos que con posterioridad habían sido muy rentables, por lo que se propusieron varias enmiendas a la *Orphan Drug Act*, que incluían la pérdida de la exclusividad cuando se superan los 200 millones de dólares en ventas, pero no prosperaron¹¹. Esta situación se contempló en la regulación europea como se expondrá más adelante.

Toda esta evolución normativa produjo en EE.UU. un importante avance en el acceso a medicamentos huérfanos puesto que actualmente se han dado 3540 designaciones de medicamentos huérfanos y 503 autorizaciones de comercialización⁵³ (Consultado el 21 de octubre de 2015).

⁵¹ Health Promotion and Disease Prevention Amendments of 1984. Public Law No. 98-551, 9 Octubre 1984. Fecha de consulta 23-08-2014. Disponible en: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL98-551.pdf>.

⁵² Orphan Drug Act. Final rule, 57 FR 62076. 21 CFR Part 316 1992. Fecha de Consulta 26-10- 2015. Disponible <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm135122.htm>.

⁵³ Searchable database for Orphan Designated and orphan approved Products. Fecha de consulta 21-10-2015. Disponible en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/>.

4.3. Evolución del medicamento huérfano en Europa.

La promulgación de la *Orphan Drug Act* tuvo una gran influencia en Europa, pues a partir de ese momento se desarrollan actividades para favorecer la investigación de medicamentos huérfanos en Europa.

En España en 1985 una Comisión de expertos elabora el borrador del anteproyecto de la Ley del medicamento⁵⁴; el cual en la sección decimocuarta, bajo el epígrafe Medicamentos huérfanos, establecía que:

“el Gobierno estimulará el desarrollo tecnológico, la fabricación y comercialización de especialidades farmacéuticas de valor terapéutico elevado, pero de utilización muy limitada, proporcionando incentivos, en forma de subvenciones, exenciones y bonificaciones fiscales y otras ayudas”.

En 1985 tuvo lugar un Simposio sobre *Orphan diseases and Orphan drugs* que se celebró en el Castillo de Leeds en Kent del 9 al 11 de septiembre de 1985, fue organizado por los doctores I. H. Scheinberg del *Albert Einstein College of Medicine*, de Nueva York, y el Dr JM Walsche de la Universidad de Cambridge (su gran aportación en el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras se ha comentado extensamente en otros apartados), participaron expertos de Gran Bretaña, Estados Unidos, Australia, Alemania y Holanda. El coloquio fue el tercero de una serie de conferencias patrocinadas por la *Fulbrighth Commission* en Londres⁵⁵. Las ponencias se publicaron en el libro *Orphan diseases and Orphan drugs*⁵⁵. En el libro se recoge como epígrafe un extracto de una carta que Walshe envió, el 20 de julio de 1977, a la *Society of Apothecaries of London*, en la que se vuelve a reflejar la participación activa del colectivo farmacéutico. En el simposio se presentaron 25 ponencias y se realizó una mesa redonda.

En 1987, se celebró en Bruselas el Congreso *Health Orphans*, bajo el patrocinio de un grupo de laboratorios de investigación farmacéutica *Prospective et Santé Publique*. El principal tema fue la reorganización de la industria farmacéutica europea, se expusieron en una serie de actitudes con respecto a la adopción de medidas parecidas a las que se habían llevado a cabo en EE.UU. Así, el debate analizó los medicamentos

⁵⁴ Borrador. Anteproyecto de Ley del Medicamento. Comisión de Expertos. Marzo 1985.

⁵⁵ Scheinberg, I.H., Walshe, J.M. - *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press and The Fulbrighth Commission. London. ISBN. 0-7190-2295-9. Año 1986. Prólogo de J.E. Franklin.

huérfanos, como instrumento para promover la innovación farmacéutica, pero no se entró en la categoría de enfermedades raras en sí.

Algunos representantes de compañías seguían siendo defensores feroces de la autonomía individual, en su opinión el mejor soporte de innovación, como Paul Janssen, de la compañía belga *Janssen-Pharmaceutics*, que en 1985 se había convertido en productor de medicamentos huérfanos. Janssen calificaba la ley americana de 'defectuosa', por no diferenciar entre medicamentos comunes, para los que consideraba se requiere un control estricto porque afectan a una extensa población, de los medicamentos necesarios para trastornos raros, para los que tal protección le parecía innecesaria¹⁵.

Una contribución más específica a la evolución de la posición de la industria la hizo un investigador de Behringwerke AG, Hans Georg Schwick⁵⁶ quien opinó que la producción y el uso de un protocolo de medicamentos resultado de la cooperación industria/hospital (seguramente hacía referencia a la forma de proceder de la Farmacia Central de los hospitales de París), pertenecía a “edades heroicas e históricas”, porque el aumento del coste de las pruebas clínicas, la cuestión de la responsabilidad médica, las exigencias de los organismos de salud pública, y la armonización de los acuerdos internacionales habían cambiado drásticamente el panorama farmacéutico.

En la década de los años noventa, la industria farmacéutica estaba convencida de la necesidad de un cambio para cumplir con nuevas expectativas, pero sin entrar en el problema de las enfermedades raras. Janssen, como excepción de esta constatación, insistió que era necesario separar específicamente aquellas enfermedades que eran al mismo tiempo graves e infrecuentes. Sin embargo, según la mayoría de los representantes de la industria, uno debía respetar las normas reguladoras. Por tanto, no se debían separar enfermedades raras, sino ellas debían encajar con el conjunto de reglas que se aplicaban a enfermedades comunes. Desde esta perspectiva, la industria no podía tomar medidas, sino que era competencia de los organismos públicos que tenían poder regulador. Esto es un aspecto clave en las relaciones entre la industria farmacéutica y los organismos públicos en el caso europeo: la industria ve los organismos públicos como componente necesario y de pleno derecho en el campo sanitario, y no como un obstáculo exógeno. Más aún, podría ser legítimo que las compañías solicitasen acciones de los organismos públicos si fuese necesario¹⁵.

⁵⁶ Salomon, M. (ed.) *Les orphelins de la santé*. Puteaux: Ed inter. 1988. Loc.cit. en Huyard C (2009).

En España en 1990 se aprueba la Ley 25/1990⁵⁷, en su artículo 34 al regular los medicamentos de elevado interés terapéutico establece que “el Gobierno, para asegurar el abastecimiento de «medicamentos sin interés comercial”, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, régimen económico, fiscal y de distribución y dispensación” y define los medicamentos sin interés comercial como “aquéllos que siendo necesarios para determinados tratamientos de cuadros o patologías de escasa incidencia, existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional”.

Fue una lástima que en la Ley se omitirá el epígrafe de Medicamentos huérfanos del borrador del anteproyecto de la Ley, sin embargo, queda patente el interés de los que componían la Comisión por introducirlos en la normativa.

Como se observa la Ley relaciona los medicamentos sin interés comercial con los destinados a patologías o cuadros de escasa incidencia. La definición sin duda responde a la influencia de la regulación de los medicamentos huérfanos por la *Orphan Drug Act* de 1983 y contempla los dos términos que se han discutido con anterioridad como uno solo, los de escaso valor comercial y los destinados a enfermedades poco frecuentes. Además ya preveía la posibilidad que el Gobierno adoptase medidas especiales de cara al desarrollo, distribución y dispensación de los mismos.

La misma ley al hablar de tasas, en el artículo 115, preveía que estarán exentas las prestaciones de servicios o realización de actividades relativas a la fabricación de “medicamentos sin interés comercial”.

En la disposición adicional primera encomienda al Ministerio de Sanidad la función de promover la fabricación y comercialización de “medicamentos sin interés comercial”. El contenido es muy breve pero importante; sin embargo, no se publicaron medidas específicas para promover dicha fabricación, aunque se podían llevar a cabo aplicando la norma.

En Francia, la Farmacia Central de los hospitales de París proporcionaba los medicamentos que la industria farmacéutica no consideraba rentables, por lo que en diciembre de 1992, en la modificación del *Codé de la Santé Publique*, en su artículo 1601-2 permite la utilización de medicamentos no autorizados para enfermedades raras¹¹. Para Huyard¹⁵ esta práctica se utilizaba como “tapagujeros”.

En 1995, la ministra *des affaires sociales*, Simone Veil, creó la *Mission des médicaments orphelins*, dirigida por Annie Wolf, que en otoño de 1994 presentó el

⁵⁷ Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento, BOE del 22.

informe sobre « *Les orphelins de la santé* », en el que se proponían un conjunto de medidas para promover el estudio de enfermedades raras; fue el inicio de una política sobre los medicamentos huérfanos tanto a nivel francés como a nivel europeo⁵⁸.

En estos años, también en España, los colectivos farmacéuticos y asociaciones de enfermos empezaron a realizar acciones; una de ellas fue la creación de la *Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)*, promovida por un farmacéutico de Sevilla, Moisés Abascal, que en 1998, solicitó al Colegio de farmacéuticos de esa ciudad para que le apoyasen en algunas actividades que estaba realizando con pacientes de su oficina de farmacia, afectados por enfermedades raras. Tareas sobre todo vinculadas a la necesidad de establecer cauces de asociacionismo para unas patologías muy poco prevalentes, para muchas de las cuales había uno o dos casos en todo el país⁵⁹. Este trabajo culminó con la creación de la *Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)* en 1999⁶⁰, de la que Moisés Abascal fue el primer presidente. También recabó de su Colegio el apoyo para organizar el *I Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras* (año 2000), del cual se han organizado ya seis ediciones.

Efectivamente, en la Unión Europea el problema de medicamentos huérfanos se inicia con la Posición Común (CE) N° 3/94 adoptada por el Consejo el 14 de enero de 1994¹⁷ que contempla los medicamentos huérfanos y la Decisión n° 1110/94/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de abril de 1994¹⁸ que recoge la constitución de un banco de medicamentos ‘huérfanos’ con vistas a la investigación clínica.

En febrero de 1995, un informe, realizado por un grupo de consultores comunitarios para la Comisión de las Comunidades Europeas, manifestaba la necesidad de desarrollar a nivel europeo una política de medicamentos huérfanos para incentivar el desarrollo de los mismos; el informe se basó en la experiencia adquirida en los Estados Unidos²⁰ y, ese mismo año, la Resolución del Consejo de 20 de diciembre de 1995 relativa a los medicamentos huérfanos, incluyó en su anexo los elementos a tener en cuenta en la futura legislación¹¹. A instancia de esta Resolución, la Comisión emprendió

⁵⁸ La politique en faveur des maladies rares en France : historique. Ministère des Affaires Sociales de la Santé et des Droits de femmes. 2 de febrero de 2009. Fecha de consulta 16-10-2015. Disponible en <http://www.sante.gouv.fr/la-politique-en-faveur-des-maladies-rares-en-france-historique.html>.

⁵⁹ Actualidad Colegial. La Farmacia sevillana distingue a Moisés Abascal. 25 de noviembre 2013. Fecha de consulta 26-10-2015. Disponible en http://www.farmaceticosdesevilla.es/la-farmacia-sevillana-distingue-a-mois-es-abascal_aa182.html.

⁶⁰ La ONCE dedica su cupón a la labor de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Fecha de consulta 26-10-2015. Disponible en <http://www.once.es/new/sala-de-prensa/historico-de-notas-de-prensa/notas-de-prensa-2014/ndp-agosto-2014/la-once-dedica-su-cupon-a-la-labor-de-la>.

una doble estrategia en la política comunitaria de esta materia; por un lado diseñó un programa de acción para las enfermedades raras poco frecuentes, tal como se ha indicado anteriormente y por otro, esbozó la elaboración de una normativa comunitaria específica que definiera el estatuto europeo de los medicamentos huérfanos²⁰, la cual pretendía ser una propuesta de reglamento.

Valverde y Cabezas²⁰ indicaban que la preparación del texto fue realizada por el *Intergrupo de medicamentos del Parlamento Europeo* que redactó una propuesta preliminar del reglamento en octubre de 1996. El Intergrupo se constituyó como plataforma de encuentro a título personal de responsables de la comisión europea, la industria, la universidad, los centros de investigación, las asociaciones de pacientes y otros grupos de interés, con miembros del Parlamento europeo pertenecientes a todos los grupos políticos.

Al año siguiente, en agosto de 1996, los servicios de la Comisión distribuyeron entre las personas interesadas un anteproyecto de propuesta de reglamento sobre los medicamentos huérfanos. En diciembre del mismo año se redactó un anteproyecto modificado, que recibió un apoyo muy amplio, sobre todo de las asociaciones de pacientes afectados de enfermedades poco frecuentes. Por otra parte, dichas asociaciones establecieron, en marzo de 1997, una coordinación europea (EURORDIS), que tenía entre sus principales objetivos apoyar la rápida adopción de una reglamentación europea sobre los medicamentos huérfanos, la propuesta de Reglamento (CE) del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los medicamentos huérfanos. En 1999, el Parlamento Europeo, en su sesión de 9 de marzo, aprueba la propuesta de reglamento. Entre las enmiendas se incluye la referencia a un posterior desarrollo reglamentario de los conceptos de ‘medicamento similar’ y ‘superioridad clínica’¹¹; finalmente el Reglamento de medicamentos huérfanos era aprobado en diciembre de 1999[†]. En él se contemplan:

Los criterios para designar un medicamentos huérfano se basan en:

- Prevalencia (que no afecte a más de 5/10000 habitantes de la UE, se utilizó lo indicado en el Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003)²¹).
- Beneficio no compensa la inversión
- No exista otra alternativa
- En caso de existir otra alternativa, la nueva se demuestra clínicamente superior.

- Exclusividad comercial de 10 años: tras su autorización de puesta en el mercado no podrán comercializarse medicamentos similares para la indicación designada. Con posterioridad se ha ampliado a 12 años en el caso que el medicamento se apruebe de acuerdo con el Reglamento (CE) 1901/2006, sobre medicamentos para uso pediátrico⁶¹.

La exclusividad comercial podrá reducirse a 6 años, si al finalizar el quinto año se demuestra que el medicamento ha dejado de cumplir los criterios establecidos en el Reglamento, entre otros, si se demuestra, basándose en los datos disponibles, que la rentabilidad es suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial. La normativa europea contempla, por tanto, la reivindicación expuesta por algunos autores sobre la regulación de los EE.UU.

- Asistencia en la elaboración de protocolos: incluye asesoramiento científico y orientación en la preparación del expediente.
- Exención de tasas: incluye las tasas de solicitud de autorización de comercialización, inspecciones, variaciones y las de asistencia a la elaboración de protocolos.
- Creación de un inventario sobre medidas adoptadas por la UE y los estados miembros para promover el desarrollo de medicamentos huérfanos.
- La solicitud de designación de un medicamento huérfano la puede realizar cualquier persona física o jurídica con capacidad para realizar la investigación.
- La autorización de comercialización se realizaría por reconocimiento mutuo o por procedimiento centralizado; en el Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004⁶², se deja sólo la opción del centralizado.

En el mismo año 2000 se publica, un segundo Reglamento, el 847/2000⁶³, en 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’; en él se recoge la experiencia de los Estados Unidos sobre dichos aspectos.

⁶¹ Reglamento (CE) 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico. DO L 378 de 27-12-2006.

⁶² Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DO L 136, de 30-4-2004.

⁶³ Reglamento (CE) 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’. DO L 103 de 28-4-2000.

Para determinar los criterios la Comisión Europea ha publicado una serie de guías y documento disponibles en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos⁶⁴.

La aprobación del Reglamento Europeo llevó a una serie de análisis por parte de diferentes autores. Salinas y Bel (2001)⁶⁵ observaban unas discrepancias entre las legislaciones de EE.UU, Japón y Europa en cuanto al ámbito de aplicación del término medicamento huérfano, puesto que EE.UU abarca los medicamentos, productos sanitarios y alimentos dietéticos especiales; en Japón los dos primeros y en la UE sólo los medicamentos y proponían una enmienda al reglamento para definir: “producto huérfano”.

Seguramente, a nivel europeo existe la dificultad de ampliar el campo a productos sanitarios porque la Agencia Europea de Medicamentos que es la encargada de los medicamentos huérfanos no tiene competencias en productos sanitarios.

Salinas y Bel⁶⁵ consideraban que el desarrollo de medicamentos huérfanos podía llevarse cabo no sólo por la industria farmacéutica sino también por las universidades, hospitales y demás entes públicos que tienen capacidad para el desarrollo de la investigación relacionada con la salud; ello facilitaría el acceso al tratamiento de enfermedades poco frecuentes; coincidían, por tanto, con lo que habían opinado otros autores referenciados anteriormente. También coinciden con otros autores en considerar que aunque los dos criterios fundamentales en la designación de un medicamento huérfano son la prevalencia de la enfermedad y el aspecto económico de la escasa o nula rentabilidad, también se deberían tener en cuenta otros factores como: número de afectados a nivel mundial; número de indicaciones distintas del mismo medicamento (huérfanas o no), gravedad de la enfermedad y grado de sufrimiento, existencia de tratamientos alternativos (partiendo de la base de la aplicación del criterio de clínicamente superior), intensidad del tratamiento; por ello las autoras proponían un cálculo de valor de prioridad.

Hay opiniones, bastante discutibles, en el sentido de reorientar la legislación europea sobre medicamentos huérfanos para que se favorezca a las enfermedades que

⁶⁴ How to apply for orphan designation. European Medicines Agency. Fecha de consulta 26-10-2015. Disponible http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=Wc0b01ac05804ece5e.

⁶⁵ Salinas, C.; Bel Prieto, E. - Medicamentos huérfanos: Propuesta para el establecimiento de un valor de prioridad para su clasificación. Cienc Tecnol Pharm. Madrid. Alpe Editores S.A. ISSN. 1575-3409. Año 2001; 11 (1): 19-26

son raras pero a la vez «olvidadas»; es decir, que no tienen ningún tratamiento disponible y sobre las que no se investiga⁶⁶.

El Reglamento de la UE ha permitido la comercialización de un gran número de medicamentos huérfanos en Europa. En octubre de 2015 la Agencia Europea de Medicamentos ha designado 1244 medicamentos como huérfanos⁶⁷ y se han comercializado 97⁶⁸. Se observa una diferencia cuantitativa importante en entre los medicamentos designados como huérfanos y los autorizados, debido a que la designación se puede solicitar en cualquier fase de investigación del medicamento y en muchas ocasiones por los problemas expuestos no se llega a la autorización del mismo.

5. Discusión

Se observa que el análisis sobre lo que se consideran enfermedades raras se trata de forma más generalizada en trabajos publicados a partir de finales del siglo XIX. En la primera Conferencia de Bradshaw, Paget discernía entre la diferenciación de casos raros y enfermedades raras. Garrod en un trabajo publicado a principios del siglo XX, indicaba que en las revistas y actas médicas británicas sólo había encontrado dos citas que trataran sobre las enfermedades raras, la conferencia de Paget y el discurso ante la *Medical Society of London* por Sir Jonathan Hutchinson en el año 1889. Garrod volvía a incidir en la diferenciación entre caso raro y enfermedad rara, porque en muchas ocasiones lo que se presentan son situaciones especiales o fuera de regla de una enfermedad común. Sin duda esta consideración ha prevalecido puesto que las normativas que regulan los medicamentos huérfanos en Estados Unidos y en Europa se refieren a condiciones o afecciones. La guía de la UE, publicada en el año 2000⁶⁹(con

⁶⁶ Médicaments pour des maladies rares: bilan contrasté en Europe. Revue Prescrire. Paris. Prescrire.org. ISSN. 0247-7750. Año 2006; 277:780-787.

⁶⁷ Orphan designation. EMA. Fecha consulta 21-10-2015. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fforphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Positive&startLetter=View+all&keyword=Enter+keywords&searchType=Active+Substance.

⁶⁸ European public assessment reports. EMA. Fecha de consulta 21-10-2015. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&url=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=orphan&genericsKeywordSearch=Submit.

⁶⁹ Guideline on the format and content of applications for designations as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another. European Commission. Health and Consumers directorate-general. ENTR/6283/00 Rev 4, 23-3-2014. Fecha Consulta 21-10-2015. Disponible en http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/2014-03_guideline_rev4_final.pdf.

revisiones posteriores), incluso define el término “afección” como “cualquier desviación de la estructura o función normal del cuerpo, manifestada como un conjunto de características, signos o síntomas diferentes a la enfermedad o síndrome”. Es decir, lo que antiguamente se expresaba como casos, en la terminología actual se establece como “condición” o “afección”.

En lo referente a lo que se debe considerar como enfermedad rara, el criterio de Garrod no es coincidente con el actual, porque él consideraba enfermedades raras las que se veían “en personas en cualquier región del globo” y “en cualquier condición vital”, actualmente se valora la prevalencia de un determinado país, como Estados Unidos de América o en una agrupación de estados, como es el caso de la Unión Europea; por lo que una enfermedad puede considerarse rara en la UE y no considerarse como tal en otra región del globo.

En la segunda mitad del siglo XX se discernía sobre la diferenciación de los términos enfermedad rara y enfermedad huérfana considerando que el segundo término era más amplio que el primero al incluir otro tipo de enfermedades como las parasitarias; así el informe Wolf las diferenciaba según el área donde se daban estas enfermedades, indicando que los pacientes con enfermedades raras, que se incluían dentro de la política de medicamentos huérfanos, vivían en países desarrollados y considerados económicamente solventes; por el contrario, algunas de las enfermedades huérfanas se daban en países en desarrollo, y en consecuencia los pacientes eran y son mucho menos solventes. Sin embargo, en los primeros documentos de la UE se hablaba de forma indiferenciada de enfermedad huérfana o rara. Lo que demuestra que en un principio se mezclaban dos conceptos diferentes al tratar de enfermedades raras puesto que se trataban por un igual las enfermedades de baja prevalencia con las enfermedades que se dan en poblaciones de zonas subdesarrolladas.

Una vez aprobada la *Orphan Drug Act* de EE.UU. se generaliza la utilización anglosajona de enfermedad rara, relacionándose directamente con la prevalencia de la enfermedad; sin embargo, más recientemente, en Europa, se tiende a defender el término de enfermedad poco frecuente o de baja prevalencia, porque las asociaciones y federaciones de enfermos lo consideran mejor, debido a que en lenguas no anglosajonas el término “raro” se entiende en un sentido más peyorativo.

El término medicamento huérfano es más reciente, los autores de la bibliografía consultada coinciden en señalar a Provost como el autor que lo utilizó por primera vez junto con el término “homeless” (“sin techo”), que posteriormente se denominaría

“medicamentos con limitado valor comercial”. Se observa que desde la primera época se utilizan indistintamente los dos términos, pero al introducirse el criterio de prevalencia para la designación de medicamentos huérfanos se tendió a diferenciarlos.

Del análisis de las propuestas que profesionales sanitarios, representantes de la industria farmacéutica y de la administración realizaron en la fase previa a la reglamentación de los medicamentos huérfanos se observa, en primer lugar, que el farmacéutico desde los inicios ha tenido un importante papel, al hacer patente el problema de las enfermedades raras y sus tratamientos; en segundo lugar, se han constatado una serie de problemas denunciados constantemente; algunos de ellos siguen vigentes en la actualidad y otros se han solucionado con la aprobación de normativas dando un respaldo legal a los profesionales sanitarios.

Uno de los aspectos más importantes de discusión fue la modificación de la legislación sobre autorización de medicamentos que tuvo lugar en los años 60 lo que condicionó el desarrollo de medicamentos huérfanos. La mayoría de autores consultados, Walshe, Lyle, Van Woert, etc coincidían en señalar que la nueva regulación suponía un aumento de ensayos para demostrar la eficacia y seguridad de los medicamentos lo que tuvo consecuencias inmediatas, como la retirada de medicamentos del mercado por no adaptarse a la nueva normativa; sin embargo algunos de ellos se seguían produciendo a través de las farmacias de hospital para cubrir los vacíos terapéuticos, lo que suponía un gran responsabilidad para los médicos que los prescribían y los farmacéuticos que los elaboraban.

Otra consecuencia por el incremento de las exigencias para la realización de los ensayos clínicos fue el enorme encarecimiento que suponía el desarrollo de nuevos medicamentos y por tanto, muchas empresas farmacéuticas no priorizaban el desarrollo de medicamentos destinados a enfermedades de baja prevalencia por su baja o nula rentabilidad. Como se ha observado esta opinión era bastante generalizada en el ámbito sanitario, aunque otros consideraban que el factor que limitaba realmente a la industria farmacéutica para desarrollar los medicamentos dirigidos a enfermedades poco frecuentes era el elevado riesgo que comportaba la comercialización de los mismos, porque al tratarse de patologías de baja prevalencia no se disponía de la muestra representativa de pacientes, incrementándose el riesgo que apareciese un efecto secundario no estudiado. Incluso se ha expuesto al respecto una serie de consideraciones indicando que el nivel de evidencia clínica de los medicamentos huérfanos en Europa es bajo, puesto que se hacen pocos ensayos clínicos aleatorizados,

el seguimiento del tratamiento es corto y los criterios de valoración no son consistentes; por ello se reclama un equilibrio entre la necesidad de satisfacer las demandas de los afectados y la de que los medicamentos sean de calidad, seguros y eficaces⁷⁰.

Se presentaba por tanto un dilema entre cubrir las necesidades de los pacientes con este tipo de enfermedades y protegerlos de tratamientos que no cumplan los principios de calidad, seguridad y eficacia.

Para paliar el primer problema de falta de motivación por las empresas era necesaria la promulgación de normas sobre medicamentos huérfanos cuyo objetivo sería el de facilitar e incentivar el desarrollo de estos medicamentos; lo que se consiguió con la aprobación en 1983 de la *Orphan Drug Act* de EE.UU y el Reglamento (CE) 141/2000, sobre medicamentos huérfanos de la UE.

El problema de responsabilidad por el número reducido de sujetos en los ensayos clínicos, era denunciado por diversos autores; Althuis para paliar el problema proponía la autorización de estos medicamentos en condiciones especiales y exigir la realización de estudios postautorización que pudieran detectar efectos adversos no observados anteriormente. Esta situación en Europa se ha resuelto con la aprobación de la Directiva 83/2001, Código comunitario de medicamentos⁷¹ que recoge la posibilidad de autorizar medicamentos en condiciones especiales. Dicha autorización viene condicionada a la realización de estudios poscomercialización por parte del titular de la autorización y su presentación a la agencia reguladora en un determinado plazo; también se puede exigir una prescripción médica restringida e informar en el prospecto de tal situación.

Otro problema que ya apuntaba Provost era la utilización de medicamentos que se utilizaban en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica. Esta es una situación que se sigue dando en la actualidad, para todo tipo de medicamentos, pero de forma un tanto especial para los medicamentos destinados a enfermedades raras, ya que muchos de ellos están autorizados para enfermedades comunes y posteriormente se estudia su posible efectividad para tratar una enfermedad poco frecuente, normalmente como tratamiento puramente sintomatológico. Por ello, Provost consideraba que se deberían diferenciar de los medicamentos huérfanos. El problema ha sido abordado

⁷⁰ Jooppi, R et all. -“Orphan drug development is not taking off”. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(5): 494-502. London, 2009; Alain G. et all. “Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence”. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(4): 488-496. London, 2011. Loc. Cit. en Bonet y Bel (2011).

⁷¹ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario de medicamentos para uso humano. DO L 311, de 28-11-2001.

también en normativas europeas, pero en este trabajo no se analizará por quedar fuera de los objetivos del mismo.

6. Conclusiones

El desarrollo del trabajo ha permitido concluir que:

La terminología de enfermedad rara ha estado ligada a los casos raros de una enfermedad común y que los autores consultados han considerado que el estudio de estas enfermedades puede beneficiar la ampliación de conocimientos sobre enfermedades más prevalentes.

La denominación de Provost de “Orphan drug” se ha unido al término de enfermedades raras, que ha llevado a su vez a la utilización del término enfermedades huérfanas, aunque éstas se las ha considerado en un campo más amplio y unido a los medicamentos sin valor comercial.

Los planteamientos que propusieron los profesionales sanitarios a lo largo del siglo XX dieron su fruto, puesto que muchos de ellos se tuvieron en cuenta al establecer las normativas que favorecen el desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos.

Artigo Recibido a 30 de outubro de 2015 | Aceite a 09 de março de 2016