

COMENTARIO DE AELMHU A LA REVISIÓN DE LA LEGISLACIÓN GENERAL FARMACÉUTICA DE LA UNIÓN

SOBRE AELMHU

AELMHU, Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos, es una entidad sin ánimo de lucro que agrupa a 25 empresas biotecnológicas y farmacéuticas con un decidido compromiso por descubrir, investigar, desarrollar y comercializar terapias innovadoras capaces de mejorar la situación de los pacientes que padecen enfermedades raras y ultrarraras.

Desde nuestra Asociación:

- **Damos visibilidad** a las características especiales de las enfermedades raras y ultrarraras.
- Formamos e informamos sobre el valor que aportan los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos para el tratamiento de estas patologías.
- Colaboramos con organizaciones de pacientes, administraciones públicas y otros agentes implicados, con el ánimo de aportar nuestro conocimiento y experiencia en el tratamiento de las enfermedades raras.
- Sumamos esfuerzos y apoyamos la I+D+i para conseguir que nuevos medicamentos huérfanos lleguen al mercado.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos huérfanos (MM.HH.) son tratamientos innovadores, muchos de ellos de origen biotecnológico, destinados a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar enfermedades raras o poco frecuentes (EE.RR.) que afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas y que carecen de tratamiento alternativo. Se calcula que **el 95% de las enfermedades raras siguen sin disponer de algún tipo de herramienta diagnóstica o tratamiento.**

La necesidad urgente de investigar e innovar en este campo llevó hace **más de dos décadas** a la aprobación en el año 2000 del Reglamento de la Unión Europea 141/2000, estableciendo que «los pacientes afectados por enfermedades raras deben tener derecho a la misma calidad de tratamiento que otros pacientes», e incorporando **incentivos para mejorar el conocimiento y promover la investigación**, el desarrollo y la comercialización de medicamentos en el campo de las enfermedades raras.

En estas dos décadas, se han llevado a cabo importantes avances en el campo del I+D+i, con un notable esfuerzo investigador de los laboratorios farmacéuticos, aumentando la disposición de un número creciente de empresas capaces de aportar innovaciones en el campo de las enfermedades minoritarias. Un dato significativo es que, a nivel nacional, se ha ido produciendo una tendencia creciente, tanto en términos absolutos como en términos relativos, referente al número de ensayos clínicos dedicados a enfermedades raras. De hecho, en el año 2022, se produjo una **cifra histórica de ensayos clínicos dedicados a enfermedades raras en España**, con 225 estudios autorizados, que supusieron casi un cuarto del total (el 23%). Asimismo, entre 2020 y 2022 se realizaron en nuestro país 446 ensayos clínicos con niños y adolescentes, casi la mitad (46,6%) dirigidos a enfermedades raras y un 90,4% promovidos por la industria.

A nivel europeo, en las últimas dos décadas (2000 – 2023), se puede observar un aumento sustancial en el número de **medicamentos huérfanos autorizados por la EMA**, pasando de solo 8 a, en la actualidad, más de 200 fármacos dirigidos al tratamiento de este tipo de patologías.

Sin embargo, pese a que en Europa se ha llevado a cabo una apuesta por la investigación y aumento en medicamentos huérfanos aprobados por la EMA, esta no tiene un reflejo directo en la disponibilidad para los ciudadanos en España. Así, según los últimos datos del Informe Cuatrimestral de Acceso de los Medicamentos Huérfanos en España, elaborado por AELMHU que analiza la evolución de los medicamentos huérfanos en el país, a fecha 31 de agosto de 2023, **solo el 52% de los medicamentos huérfanos autorizados en la UE se encuentran financiados por el SNS.**

Además, mientras que en países como EE. UU. y China se ha notado un aumento en los porcentajes de inversión en I+D de nuevos medicamentos, en casi un 10% en ambos casos, en los últimos veinte años, el **mercado europeo** ha visto una **reducción de la inversión**, pasando **de un 41% a un 31% de inversión en I+D en fármacos novedosos**. De igual manera, en términos de acceso a dichos fármacos, en la UE solo alrededor del 6% de los medicamentos huérfanos recibe una autorización de comercialización, en comparación con un 15% en EE. UU.

Por todo ello, desde AELMHU, aunque reconocemos los avances producidos desde 2000, también compartimos la preocupación en torno a los retos actuales, junto con la necesidad de actualizar las normas europeas que regulan los medicamentos huérfanos para seguir trabajando en un ambiente incentivador. En este sentido, **celebramos** los esfuerzos realizados para reducir la carga reglamentaria y administrativa, de cara a fomentar los avances científicos y los **objetivos** que pretende alcanzar la reforma, en particular el de “**garantizar** que todos los pacientes de la UE tengan **un acceso oportuno y equitativo a medicamentos** seguros, eficaces y asequibles” y el de “seguir ofreciendo un **entorno atractivo y favorable a la innovación** para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos en Europa”.

Sin embargo, nos preocupan ciertas medidas y apartados de los dos instrumentos legales que, consideramos, podrían **perjudicar los esfuerzos de I+D, el interés en la innovación y la competitividad del mercado europeo**, y resultar en un efecto contrario al perseguido por la reforma, por lo que agradecemos la oportunidad de participar en esta consulta.

PUNTOS CLAVE DE LA REFORMA EUROPEA DE LA LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA

En esta consulta, nos centramos en 5 ejes principales, detallados en esta sección: 1) las definiciones de HUMN y UMN; 2) la exclusividad comercial (dividido en período de exclusividad e indicaciones terapéuticas); 3) la equidad en acceso e innovación entre los Estados miembros; 4) la protección normativa de datos y 5) los tiempos de acceso.

1. NECESIDAD MÉDICA NO SATISFECHA (UMN) Y NECESIDAD MÉDICA NO SATISFECHA IMPORTANTE (HUMN)

La Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos para uso humano y por la que se derogan la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE define, por un lado, una necesidad médica no satisfecha (UMN, por sus siglas en inglés), identificando los criterios estableciendo que un medicamento responde a una UMN. Los criterios requieren que al menos una de sus indicaciones terapéuticas se refiera a una enfermedad **gravemente debilitadora** o que ponga en peligro la vida, que el uso del medicamento dé lugar a una **reducción significativa** de la morbilidad o mortalidad de la enfermedad y, o que no exista otro medicamento autorizado en la UE para la enfermedad pertinente o que la enfermedad siga estando asociada a una morbilidad o mortalidad elevadas.

La Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen los procedimientos de la Unión para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano, se establecen las normas por las que se rige la Agencia Europea de Medicamentos, se modifican el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 y el Reglamento (UE) n.º 536/2014 y se derogan el Reglamento (CE) n.º 726/2004, el Reglamento (CE) n.º 141/2000 y el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 por su parte define los medicamentos huérfanos que responden a una necesidad médica no satisfecha importante (HUMN, por sus siglas en inglés) y establece que, al igual que en el caso de una UMN, el uso de los medicamentos huérfanos debe dar lugar a una **reducción significativa** de la morbilidad o mortalidad de la enfermedad y no pudiendo haber otro medicamento, o, si fuera el caso, el solicitante debe demostrar que los medicamentos huérfanos aportan un **beneficio considerable** y ofrecerá unos **avances terapéuticos excepcionales**.

En primer lugar, la diferenciación entre UMN y HUMN hace que ciertas necesidades médicas no cubiertas se definan como importantes, implicando que otras necesidades no cubiertas no lo son, para el paciente o para la sociedad, resultando en un concepto altamente inapropiado.

En segundo lugar, consideramos que debemos ser cautelosos a la hora de definir conceptos como UMN o HUMN, ya que puede dar lugar a interpretaciones restrictivas, resultando en un entorno imprevisible para la innovación y en la creación artificial de grupos de pacientes, incluyendo a algunos en la categoría de HUMN, sin considerar las amplias diferencias existentes dentro de una misma patología. Además, los debates actuales sobre UMN o HUMN van más allá de reducir la alta morbilidad y mortalidad, por lo que apostar por una definición más amplia, centrada en los resultados obtenidos por los pacientes, fomentaría la investigación para satisfacer las necesidades específicas de las personas.

En concreto, términos como “avances terapéuticos excepcionales” y “reducción significativa” generan una inseguridad dentro del sector de la innovación y desarrollo de nuevos medicamentos.

La investigación de enfermedades raras es un proceso largo, costoso y altamente imprevisible, que requiere una visión a largo plazo y una seguridad jurídica bien establecida. **Crear este vínculo directo entre los incentivos a la innovación y el cumplimiento de una definición abierta a muchas interpretaciones, da lugar a una incertidumbre dentro del campo de la investigación e incrementa el riesgo de desincentivarla** en las patologías en las que queda mucha margen para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2. EXCLUSIVIDAD

Dentro de los incentivos a la investigación se encuentra, como medida fundamental, la exclusividad de comercialización que se constituye como una pieza clave a la hora de determinar el nivel de inversión en la investigación de un tratamiento. Los incentivos establecidos por el Reglamento 141/2000/EC supusieron un aumento en inversión privada en I+D de fármacos. La reforma podría producir **dos cambios altamente preocupantes en la exclusividad de comercialización**: uno, el periodo de exclusividad y dos, su vínculo con una indicación terapéutica.

2.1. PERÍODO DE EXCLUSIVIDAD

En el marco actual, los medicamentos huérfanos, tienen una **exclusividad de mercado** de diez años, salvo excepciones muy concretas. Con la reforma, esta **se ve reducida**, en términos generales, **a nueve años**. En este sentido, para que se pueda optar a seguir manteniendo una exclusividad de mercado de 10 años solo se podrá hacer, a través de una nueva indicación terapéutica; cubriendo una HUMN, lo que conlleva los problemas mencionados anteriormente; o comercializando los medicamentos huérfanos en todos los Estados miembros de la Unión Europea, un aspecto que no tiene en cuenta la idiosincrasia de cada mercado y la prevalencia altamente limitada de ciertas enfermedades raras. En resumidas cuentas, estos elementos significan que, **lo que se ofrecen como años “extra” en un nuevo marco de incentivos, son, en realidad, la única manera de mantener la exclusividad existente**, aumentando la carga y suponiendo un mayor esfuerzo para los laboratorios que podría repercutir, de manera negativa, en los pacientes.

2.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, se permite una exclusividad de mercado para cada nueva indicación terapéutica. Cada ampliación de indicación supone una continuación de la investigación, nueva evidencia concluyente de la calidad, seguridad y eficacia de esta ampliación y un nuevo proceso de evaluación por las administraciones a nivel comunitario y nacional.

El **sistema de incentivos actual reconoce el valor de esta labor que permite explorar todo el potencial de una misma sustancia activa**, pudiendo dar respuesta a un grupo de pacientes mucho más amplio del inicialmente indicado. La revisión introduce un cambio con un impacto altamente significativo puesto que vincula los años de exclusividad a la sustancia activa y limita los años de exclusividad a un año extra por indicación nueva, con un máximo de solo 2 indicaciones. Esto significa que una sola molécula puede aspirar a un máximo de 12 años de exclusividad, **independientemente de si sigue investigándose su aplicación a nuevas indicaciones terapéuticas**.

Esta propuesta, al no otorgar posteriores periodos de exclusividad a medida que se vayan desarrollando más indicaciones terapéuticas, irá produciendo una mayor indefensión. Este hecho, por lo tanto, desincentivará a los investigadores que han adquirido un conocimiento detallado de un principio activo, a aprovechar el trabajo llevado a cabo para seguir investigando y ampliando el ámbito de aplicación de una misma molécula, una labor particularmente importante en el caso de necesidades no cubiertas.

3. EQUIDAD EN ACCESO E INNOVACIÓN ENTRE LOS ESTADOS MIEMBROS

Desde AELMHU valoramos muy positivamente los esfuerzos que promuevan una equidad en el acceso a la innovación entre todos los pacientes de la Unión, puesto que es uno de nuestros motores a nivel nacional. Sin embargo, implementar un sistema que ofrezca más incentivos a las empresas y entidades siempre y cuando consigan una comercialización en todos los Estados Miembros de la Unión en los dos o, en su caso, tres años desde la autorización de comercialización comunitaria, no toma en consideración una serie de factores determinantes.

La idiosincrasia de los distintos mercados dificulta mucho, en el caso de pymes, una comercialización global comunitaria acotada en el tiempo. Cada país está regido por un marco regulatorio independiente, las distintas Agencias de Medicamento aplican sus propios criterios de evaluación y financiación y se ven influenciados por otros factores muy variables, como puede ser su situación política, económica o sanitaria.

Los términos usados por la propuesta carecen de claridad y dejan libre a la interpretación de los mercados determinar lo que se consideraría “libera[r] y suministra[r] continuamente a la cadena de suministro en cantidad suficiente y en las presentaciones necesarias”, **sin que haya unos criterios preestablecidos**, o se tenga en cuenta los motivos por los cuales un tratamiento puede no haber llegado a un acuerdo de financiación.

Los plazos establecidos no tienen en cuenta los tiempos de aprobación que se manejan en los distintos países. En España, por ejemplo, según los últimos datos del Informe Cuatrimestral de Acceso de los Medicamentos Huérfanos, elaborado por AELMHU, a fecha 31 de agosto de 2023, durante dicho año, ha transcurrido una media de 26 meses entre la obtención del Código Nacional por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y la incorporación de los medicamentos huérfanos al Sistema Nacional de Salud, y en el año 2022, este dato se elevaba a 34 meses, agotando los plazos establecidos por la propuesta de la Comisión Europea.

Finalmente, **el incentivo no considera las particularidades de las terapias dirigidas al tratamiento de enfermedades poco frecuentes.** Este tipo de enfermedades son de las que más incentivos requieren para fomentar la investigación de un tratamiento, puesto que son las que más riesgo conllevan en el proceso de desarrollo y comercialización de medicamentos. Además, algunas tecnologías, como las **terapias génicas**, deben administrarse en centros de tratamiento especializados, que no están presentes en todos los Estados Miembros.

4. PROTECCIÓN DE DATOS

La protección normativa de datos es un factor que impulsa el camino de la investigación hacia el desarrollo de tratamientos. El contraste muy visible entre la posición de liderazgo de España en la realización de ensayos clínicos y su demora en tiempos de acceso a nuevos tratamientos refleja este paradigma presente en otros mercados.

Un marco de protección de los datos adecuado ofrece una predictibilidad necesaria a la hora de atraer inversión en I+D. El período de protección de datos fijado, en el marco actual, de ocho años, se ve reducido a seis, a no ser que se puedan cumplir ciertos criterios que conceden meses adicionales. Sin embargo, son criterios que, como expuesto en los puntos anteriores no están en consonancia con las características de los distintos países y de las características inherentes a la investigación de las enfermedades raras.

La realización de ensayos clínicos comparativos es un ejercicio en su mayoría imposible en el caso de pacientes con enfermedades muy poco frecuentes, puesto que, en muchas situaciones, no existe comparador. La comercialización y suministro continuo en todos los Estados Miembros de la Unión Europea, además de suponer una importante carga administrativa para los laboratorios más pequeños, es un criterio inviable en el caso de ciertas patologías, por los motivos detallados anteriormente. Esta propuesta, en lugar de incentivar la innovación y recompensar a las empresas que logran el suministro continuo en los 27 Estados miembros, penaliza a las empresas que no consigan alcanzar este objetivo casi imposible.

5. TIEMPOS DE ACCESO

Desde AELMHU defendemos la reducción de las barreras burocráticas en el acceso a los medicamentos huérfanos, por lo que acogemos la propuesta de cambio de estructura de la EMA con una reducción de seis a dos Comités: CHMP y PRAC, así como la reducción de los tiempos de los que disponen las entidades europeas involucradas en el proceso de acceso para que la EMA proporcione su evaluación científica (pasando a 180 días en lugar de 210), y 46 días en lugar de 67 para que la Comisión Europea emita su opinión.

Sin embargo, reducir los tiempos a nivel comunitario es solo una parte de la solución al problema al que se enfrentan los pacientes en los distintos países de la Unión.

De acuerdo con los últimos datos del Informe Cuatrimestral de Acceso de los Medicamentos Huérfanos, elaborado por AELMHU, con fecha 31 de agosto 2023, en España, había 49 medicamentos huérfanos con código nacional sin financiar por el SNS, 28 de ellos no financiados por resolución y 21 en estudio o sin petición de financiación - estos 49 fármacos recibieron el aval de la EMA y no están llegando a los pacientes en España. El 35% de ellos destinados a tratamientos oncológicos. De igual modo, hay 15 terapias avanzadas con designación huérfana y autorización de comercialización y solo 5 están financiadas por el SNS.

La demora en los tiempos de acceso al tratamiento, una vez aprobado por la EMA e incorporado en los varios procesos de evaluación y financiación, es lo que, en definitiva, redundará y afecta de manera directa en la calidad de vida de los pacientes. Una reducción de los tiempos de la EMA, sin que se modifique el modus operandi a nivel nacional, resultará en una saturación mayor de las administraciones nacionales y en un incremento de la demora.

La reducción y agilización de los tiempos de acceso debe ser una prioridad para todos los agentes implicados con el fin de que los pacientes tengan un acceso temprano a los tratamientos, siempre y cuando la reducción a nivel europeo vaya de la mano con las reducciones a nivel nacional. Por ello, **es imprescindible que una revisión de la regulación farmacéutica europea tenga en cuenta la situación de sus miembros.**

Desde AELMHU defendemos en España, **simplificar los procesos de aprobación a nivel nacional**, considerando el procedimiento de aprobación centralizado al que se someten los medicamentos huérfanos en la Unión, habiéndose acreditado cuestiones muy relevantes de eficacia, seguridad y calidad. Para ello, vemos imprescindible que se establezca un mecanismo de evaluación y financiación específico dirigido exclusivamente a los medicamentos huérfanos que agilice su incorporación al SNS al mismo tiempo que se disponga de un mecanismo de acceso precoz para que los pacientes tengan acceso al tratamiento mientras el producto se encuentre en evaluación y negociación con el fin de que no afecte negativamente al acceso.

RECOMENDACIONES

Por todo lo mencionado anteriormente, se recomienda:

1. Eliminar las categorizaciones de los pacientes en **UMN** y **HUMN**, o mantener una amplia y balanceada definición desarrollada por un comité que involucre a todos los agentes relevantes de cara a considerar las particularidades de las distintas patologías.
2. En todo caso, **desvincular el cumplimiento de conceptos abiertos a interpretación**, como son las UMN y HUMN, **como principal criterio de obtención de incentivos**, en particular cuando son la única manera de mantener incentivos del marco actual.
3. Mantener un **periodo de exclusividad de diez años**, con la posibilidad de extenderlo en función del cumplimiento de los distintos requisitos que contempla la propuesta y **contemplar criterios alternativos de obtención**.
4. **Eliminar la reducción del período de exclusividad al principio activo**, con el fin de mantener un incentivo de suma importancia a la hora de aprovechar el conocimiento adquirido relativo a una molécula y explorar su potencial.
5. Incorporar **criterios flexibles** a la hora de determinar el cumplimiento con el hecho de “**libera[r] y suministra[r] continuamente** a la cadena de suministro”, teniendo en cuenta las barreras existentes en algunos países, los tiempos de acceso, las características de los pacientes con enfermedades raras y sus tratamientos, y las acciones realizadas por los laboratorios farmacéuticos.
6. **Mantener o ampliar los ocho años de protección normativa de datos para que Europa siga siendo atractiva para las inversiones**, con la posibilidad de extender el período de protección con el cumplimiento de diferentes criterios, eliminando la relación entre los años de protección de datos con las condiciones de acceso a todos los Estados Miembros.
7. Considerar la idiosincrasia de los distintos Estados Miembros, fomentando un diálogo entre las Agencias de Medicamento de cara a **implementar criterios comunes, adaptados a las particularidades de los medicamentos huérfanos y aplicables por todos los actores** involucrados en el proceso de investigación, desarrollo, autorización y financiación de los medicamentos.
8. En todas las áreas en las que la EMA esté encargada de adoptar guías científicas con el objetivo de ayudar en la aplicación e implementación del Reglamento y Directiva,

se realice un **ejercicio activo de diálogo con todos los actores involucrados con el fin de considerar todos los condicionantes del entorno.**

Desde AELMHU, confiamos en que, a lo largo del proceso de aprobación de la revisión, se tengan en cuenta las aportaciones de los distintos agentes involucrados y, en este sentido, nos ponemos a la entera disposición de la Comisión Europea y de todas las instituciones europeas para cualquier interacción necesaria.

