

## MEDICAMENTS ORFES I MALALTIES MINORITÀRIES: REGULACIÓ, ÈXITS, INICIATIVES I CONTROVÈRSIES

**Manel Fontanet Sacristán i Josep Maria Guiu Segura**

Àrea del Medicament. Servei Català de la Salut (CatSalut)

### Resum

*Els medicaments orfes són aquells destinats al diagnòstic, la prevenció i el tractament d'una malaltia minoritària. A la Unió Europea (UE) es consideren malalties minoritàries o rares totes aquelles que presenten una prevalença inferior als 5 casos per cada 10.000 habitants.*

*La regulació europea sobre productes medicinals orfes (Reglament [CE] núm. 141/2000), preveu una sèrie d'incentius per a aquells medicaments orfes que obtinguin la designació d'orfe de l'Agència Europea del Medicament (EMA) per tal de facilitar el procés de desenvolupament d'aquests medicaments.*

*Des de l'any 2000 fins a finals de 2016, fins a 1.860 medicaments han estat designats com a orfes per l'EMA, i d'aquests 129 han acabat obtenint l'autorització de comercialització, posant així de manifest l'estímul positiu aconseguit amb la regulació específica.*

*No es pot obviar la controvèrsia en relació amb els medicaments orfes derivada de l'alt preu d'aquests medicaments, juntament amb la menor qualitat de l'evidència científica aconseguida com a conseqüència de les pròpies peculiaritats que presenten les malalties minoritàries. En aquest sentit, les mesures desenvolupades pel Servei Català de la Salut a través del Programa d'harmonització farmacoterapèutica i la cerca de models de finançament innovadors, busquen millorar l'equitat en l'accés a aquest tipus de medicaments i afavorir la sostenibilitat del sistema de salut, respectivament.*

*Finalment, cal destacar l'impuls observat en la instauració de models d'atenció integral per als pacients afectats per malalties minoritàries, com així ho demostren la creació de la Comissió Assessora de Malalties Minoritàries (CAMM) en el si del Departament de Salut, la formació de múltiples comissions de malalties minoritàries en la xarxa d'hospitals públics de Catalunya i el desplegament de les xarxes d'unitats d'expertesa clínica (XUEC).*

**Paraules clau:** medicament orfe, regulació, accés als medicaments.

### Medicaments orfes i malalties minoritàries

Els medicaments orfes són tots aquells productes medicinals destinats al diagnòstic, la prevenció o el tractament de malalties minoritàries. A la Unió Europea, es consideren malalties minoritàries totes aquelles malalties que presenten una prevalença inferior als 5 casos per cada 10.000 habitants<sup>1</sup>.

En aquest sentit, però, cal tenir en consideració que en altres àmbits geogràfics on les malalties minoritàries també estan definides des d'un punt de vista regulador, el límit de prevalença que estableix quines patologies es consideren minoritàries canvia entre unes i altres regulacions. Així doncs, als Estats Units d'Amèrica, Japó, Austràlia o Canadà, entre d'altres, la prevalença que delimita el concepte de malaltia minoritària pot variar<sup>2</sup> (taula 1).

**Taula 1.****Regulació i definició de malaltia minoritària a diferents àrees geogràfiques o regions (adaptat de Franco P, 2013)<sup>2</sup>**

Regió	Legislació sobre medicaments orfes	Límit de prevalença per a una malaltia minoritària	Nombre màxim de pacients afectats
OMS		6,5-10/10.000	N/A
Europa	Regulació (CE) núm. 141/2000	5/10.000	Inferior a 251.250
Estats Units d'Amèrica	Orphan Drug Act de gener de 1983	6,4/10.000	Inferior a 200.000
Japó	Llei 145 - 10 d'agost de 1960 (revisada el 1993)	3,9/10.000	Inferior a 50.000
Austràlia	Therapeutic Goods Act de 1989 (revisada el 1997)	1/10.000	Inferior a 2.000
Canadà	Sense legislació específica	1/10.000	Inferior a 3.300

En relació amb el nombre total de malalties minoritàries existents, s'estima que hi ha entre 6.000 i 8.000 malalties minoritàries diferents. Aquest fet comporta que, malgrat que cadascuna d'elles individualment afecti un reduït nombre de pacients, el nombre total de pacients afectats per malalties minoritàries sigui molt significatiu. Així doncs, es calcula que al voltant de 27-36 milions de persones a Europa podrien estar afectades per una malaltia minoritària<sup>3</sup>. Pel que fa als recursos d'informació disponibles per al coneixement de les diferents malalties minoritàries i els medicaments orfes, destaquen els portals web d'Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) o el de l'organització americana de pacients NORD (<https://rarediseases.org>), a través dels quals es pot obtenir informació extensa de moltes d'aquestes malalties.

Entre les característiques de les malalties minoritàries, destaquen: l'alt percentatge de condicions d'origen genètic, la freqüent afectació en població pediàtrica, la implicació de qualsevol òrgan o sistema de l'organisme i la gravetat de les patologies, que són sempre amenaçants per a la vida o crònicament debilitants<sup>4</sup>. Tots aquests trets fan que les malalties minoritàries suposin un important repte per al sistema sanitari, per la qual cosa requereixen un abordatge multidisciplinari per al seu maneig.

Generalment, el desenvolupament de medicaments ja és un procés complex, llarg, arriscat i econòmicament costós. Aquestes dificultats intrínseques del desenvolupament de fàrmacs es veuen incrementades en el cas de medicaments destinats al tractament de malalties minoritàries. Així doncs, a les barreres tradicionals, se n'hi afegeixen d'altres, com el menor coneixement de la fisiopatologia de la malaltia, la manca de models preclínic específics, l'infra diagnòstic, el reduït nombre d'experts clínics o la dificultat a realitzar assajos clínics per la reduïda grandària mostral o la manca de variables clíniques validades, entre d'altres<sup>5</sup>. Tot això sense oblidar que, en cas d'obtenir l'autorització de comercialització, el volum de mercat per a un medicament orfe serà reduït (fins a un màxim de 251.250 pacients a la UE).

## Regulació europea dels medicaments orfes

En aquest context de dificultats, històricament la indústria farmacèutica havia mostrat un menor interès en el desenvolupament de medicaments orfes en condicions de mercat tradicionals. Per aquest motiu, i seguint l'exemple dut a terme per la Food and Drug Administration als Estats Units d'Amèrica amb l'Orphan Drug Act<sup>6,7</sup>, la Comissió Europea va publicar l'any 2000 la regulació europea específica sobre medicaments orfes (Reglament [CE] núm. 141/2000)<sup>1</sup>, per tal d'afavorir que els pacients afectats de malalties minoritàries poguessin disposar de tractaments per a les seves patologies<sup>8</sup>.

Per mitjà d'aquesta regulació es va crear, en el si de l'Agència Europea del Medicament (EMA), el Comitè de Productes Medicinals Orfes (COMP, per les seves sigles en anglès). A més, la regulació va incloure el dret a poder rebre tot un seguit d'incentius destinats a estimular la investigació i el desenvolupament de medicaments orfes, com també va modificar les condicions de mercat convencionals per tal d'afavorir el retorn de la inversió realitzada pels promotors de medicaments per a condicions poc prevalents<sup>9</sup>.

En aquest aspecte, el COMP té el mandat d'avaluar les sol·licituds de designació com a medicament orfe (orphan designation, en nomenclatura anglesa) en base a uns criteris establerts (taula 2). Només aquells medicaments que rebin opinió positiva del COMP i, en conseqüència, se'ls atorgui la designació d'orfe, tindran dret a poder rebre els incentius prevists a la regulació (taula 3). En aquesta qüestió, cal recordar que la designació com a medicament orfe pot ser sol·licitada per qualsevol empresa, entitat, organisme o persona individual establerta jurídicament a la UE, i que aquest procediment és lliure de cost. Així doncs, la designació com a medicament orfe ha esdevingut una figura re-

**Taula 2. Criteris per a la designació com a medicament orfe**

Medicament destinat al diagnòstic, la prevenció o el tractament de condicions amenaçants per a la vida o crònicament debilitants que afecten no més de 5 de cada 10.000 persones a la Unió Europea quan la sol·licitud es realitza ( <i>criteri de prevalença</i> ).
Medicament destinat al diagnòstic, la prevenció o el tractament de condicions amenaçants per a la vida o crònicament debilitants i que sense incentius és improbable que la comercialització del medicament a la Comunitat Europea generi suficient retorn per justificar la inversió necessària ( <i>criteri d'insuficient retorn de la inversió</i> ).
Que no existeixi un mètode satisfactori de diagnòstic, prevenció o tractament de la condició en qüestió que hagi estat autoritzat a la Comunitat Europea ( <i>criteri de mètode no satisfactori</i> ).
Que en cas que existeixi un mètode, que el medicament suposi un benefici significatiu per a aquells afectats per la condició ( <i>criteri de benefici significatiu</i> ).

### Taula 3. Incentius atorgats als medicaments amb designació orfe de l'EMA

Protocol Assistance/Scientific Advice: accés a l'assessorament científic de l'Agència Europea del Medicament (EMA).
Reducció/exempció de les taxes per a l'obtenció de l'autorització de comercialització de medicaments orfes designats per l'EMA.
Exclusivitat de mercat durant 10 anys: confereix protecció contra possibles fàrmacs "similars" autoritzables a la UE per a la mateixa indicació terapèutica.
Incentius nacionals en els diferents països de la UE, incloent-hi estratègies de recolzament a l'R+D+I i polítiques d'accés a tals medicaments pels sistemes nacionals de salut.
Prioritat en programes d'investigació comunitaris en el marc de l'agenda Horitzó 2020 de la Comissió Europea.

gulatòria de la qual no només es pot beneficiar la indústria farmacèutica, sinó també grups de recerca públics i independents que poden trobar en aquest camp una àrea de creixement.

Cal tenir en consideració que la designació com a medicament orfe únicament reconeix el dret de poder rebre els incentius que preveu la regulació esmentada, i que per a l'autorització de medicaments orfes també és necessària una opinió positiva del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP, per les seves sigles en anglès) atorgada en base a la demostració d'una relació benefici-risc favorable en què s'ha avaluat l'eficàcia, seguretat i qualitat del fàrmac.

Des de la publicació de la regulació europea l'any 2000 fins al mes de febrer de 2017, s'han concedit 1.860 designacions de medicaments orfes, que suposa un 72% de les sol·licituds rebudes. Aquesta casuística posa de manifest, d'una banda, que l'esperit de la regulació és facilitar i obrir la porta a la investigació de medicaments per a malalties minoritàries i no pas restringir l'accés als incentius que recull la regulació europea. D'altra banda, d'aquests medicaments designats, 129 han estat autoritzats i, per tant, han facilitat que pacients que fins al moment no disposaven de medicaments veiessin ampliades les seves opcions de tractament<sup>10</sup> (taula 4).

En relació amb els 129 medicaments orfes autoritzats a la Unió Europea fins al mes de febrer de 2017, destaca l'elevat percentatge de medicaments antineoplàstics i immunomoduladors (45%), seguit en menor mesura per l'autorització de medicaments per al sistema digestiu i metabolisme (19%) (taula 5).

## Accés als medicaments orfes

Malgrat l'augment progressiu en el nombre de medicaments orfes autoritzats, un dels principals elements de conflicte amb el qual es troben els malalts són les dificultats en l'accés als tractaments com a conseqüència de la incertesa, sovint existent, en l'efectivitat dels tractaments i de l'elevat cost que tenen aquests medicaments orfes.

D'una banda, la baixa prevalença de les malalties dificulta el desenvolupament d'assajos clínics per a aquestes condicions i, freqüentment, comporta que l'evidència científica disponible per a aquest tipus de medicaments sigui poc robusta. Així

doncs, s'ha observat que els assajos clínics dels medicaments orfes autoritzats presenten menor fortalesa pel que fa referència al nombre d'estudis confirmatoris, grandària de la mostra, aleatorització, emmascarament, utilització de comparadors o variables principals d'estudi, en relació amb els assajos clínics duts a terme per medicaments destinats al tractament de malalties més prevalents<sup>11-14</sup>.

A més, el cost que els medicaments orfes acaben tenint és molt elevat per compensar el reduït volum de mercat existent per a cadascun d'aquests medicaments, pel nombre limitat de pacients afectats. En aquest aspecte, hi ha estudis que corroboren que el preu d'aquests medicaments és inversament proporcional a la prevalença de les malalties per a les quals estan indicats (figura 1)<sup>15, 16</sup>

**Tenint en compte ambdós factors, la major incertesa pel que fa a l'evidència clínica generada amb els medicaments orfes juntament amb l'elevat cost que presenten aquests tractaments, la relació cost-eficàcia dels tractaments farmacològics orfes és fruit de controvèrsia<sup>17-19</sup>. Sobre aquest punt, han estat proposades diferents iniciatives per ajudar a determinar el valor afegit dels medicaments orfes, com per exemple, l'ús de metodologies d'anàlisi de decisió multicriteri (MCDA, per les seves sigles en anglès), entre d'altres<sup>20, 21</sup>. L'MCDA és una aplicació de mètodes analítics que permeten la consideració explícita i integració holística dels múltiples criteris que proporcionen valor a un fàrmac, amb l'objectiu de donar suport a la presa de decisions.**

Finalment, cal tenir present que malgrat que el nombre de pacients afectats per una malaltia minoritària és petit, la progressiva autorització de medicaments orfes, juntament amb l'elevat cost d'aquests tractaments, han provocat que la despesa en medicaments orfes a Catalunya se situï al voltant del 5% de la despesa farmacèutica total (dades de 2016 del CatSalut). Aquest impacte pressupostari està en concordança amb dades publicades de despesa d'altres països europeus<sup>22-24</sup> i suposa un important repte que els sistemes de salut han de gestionar, tot afrontant importants dilemes ètics<sup>25,26</sup>, entre els quals es troba el fet que un petit nombre de pacients representen un elevat consum de recursos sanitaris. La relació dels 10 medicaments orfes amb major nombre de pacients tractats es troba descrita a la taula 6 (dades del CatSalut).

**Taula 4. Nombre de sol·licituds per designació, opinions positives i medicaments orfes autoritzats (abril 2000-febrer 2017)**

	Sol·licituds valorades	Opinions positives (designacions)	Sol·licituds retirades	Opinions negatives	Medicaments orfes autoritzats
Total	2.734	1.860 (72%)	706 (27%)	23 (1%)	129

**Taula 5. Llista de medicaments amb designació orfe de l'EMA (ODD) en el moment de l'autorització de comercialització, classificats en funció de l'ATC**

ATC	Medicament orfe	Principi actiu	Indicació
A (Sistema digestiu i metabolisme)	Aldurazyme	Laronidasa	Mucopolisacariidosis tipus I
	Carbaglu	Àcid carglúmic	Errors innats en metabolisme aminoacídic (hiperamonièmia)
	Cerdelga	Eliglustat	Malaltia de Gaucher
	Cystadane	Betaïna anhidra	Homocistinúria
	Elaprase	Idursulfasa	Mucopolisacariidosis tipus II
	Fabrazyme	Agalsidasa beta	Malaltia de Fabry
	Galafold	Migalastat	Malaltia de Fabry
	Kanuma	Sebelipasa alfa	Errors innats en metabolisme lipídic (dèficit lipasa àcida lisosòmica)
	Kolbam	Àcid còlic	Errors innats en metabolisme d'àcids biliars
	Kuvan	Sapropterina	Fenilcetonúria
	Myozyme	Alglucosidasa alfa	Malaltia de Pompe
	Naglazyme	Galsulfasa	Mucopolisacariidosis tipus VI
	Ocaliva	Àcid obeticòlic	Colangitis biliar primària
	Orfadin	Nitisona	Tirosinèmia
	Orphacol	Àcid còlic	Errors innats en metabolisme d'àcids biliars
	Procysbi	Mercaptamina	Cistinosis
	Ravicti	Glicerol fenilbutirat	Trastorns del cicle de la urea
	Replagal	Agalsidasa alfa	Malaltia de Fabry
	Revestive	Teduglutida	Síndromes de malabsorció
	Strensiq	Asfotasa alfa	Hipofosfatàsia
	Vimizim	Elosulfasa	Mucopolisacariidosis tipus IV
	Vpriv	Velaglucerasa alfa	Malaltia de Gaucher
	Wilzin	Zinc	Malaltia de Wilson
Zavesca	Miglustat	Malaltia de Gaucher. Malaltia de Niemann-Pick tipus C	
B (Sang i òrgans hematopoètics)	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Hemofília B
	Coagadex	Factor X de coagulació humana	Dèficit de factor X
	Defitelio	Defibrotida	Malaltia hepàtica venooclusiva
	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Hemofília B
	Nplate	Romiplostim	Púrpura trombocitopènica idiopàtica
	Revolade	Eltrombopag	Púrpura trombocitopènica idiopàtica
	Ventavis	Iloprost	Hipertensió arterial pulmonar
C (Sistema cardiovascular)	Adempas	Riociguat	Hipertensió arterial pulmonar. Hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica
	Firazyr	Icatibant	Angioedema hereditari
	Glybera	Alipogen tiparovec	Hiperlipoproteïnèmia tipus I
	Opsumit	Macitentan	Hipertensió arterial pulmonar
	Pedea	Ibuprofèn	Ductus arteriosus persistent
	Thelin	Sitaxentan	Hipertensió arterial pulmonar
	Tracleer	Bosentan	Hipertensió arterial pulmonar. Esclerodèrmia sistèmica
	Volibris	Ambrisentan	Hipertensió arterial pulmonar
D (Dermatològics)	NexoBrid	Bromelaina	Desbridament cremats
	Scenesse	Afamelanotida	Protoporfiria eritropoètica
G (Aparell genitourinari i hormones sexuals)	Revatio	Sildenafil	Hipertensió arterial pulmonar
H (Preparats hormonals sistèmics, excloent-hi hormones sexuals i insulina)	Increlex	Mecasermina	Dèficit primari greu del factor de creixement Insulínic tipus 1
	Plenadren	Hidrocortisona	Insuficiència suprarenal
	Signifor	Pasireotida	Acromegàlia. Malaltia de Cushing
	Somavert	Pegvisomant	Acromegàlia
J (Antiinfecciosos per a ús sistèmic)	Cayston	Aztreonam	Fibrosi quística
	Cresemba	Isavuconazole	Aspergil·losi. Mucormicosis
	Deltyba	Delamanid	Tuberculosi multiresistent
	Granupas (previously Para-aminosalicylic acid Lucane)	Àcid para-aminosalicílic	Tuberculosi multiresistent
	Ketoconazole HRA	Ketoconazole	Síndrome de Cushing
	Sirturo	Bedaquilina	Tuberculosi multiresistent
	Tobi Podhaler	Tobramicina	Fibrosi quística

L (Antineoplàstics i agents immunomoduladors)	Adcetris	Brentuximab	Limfoma Hodgkin. Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans
	Afinitor	Everolimús	Carcinoma de cèl·lules renals
	Arzerra	Ofatumumab	Leucèmia limfocítica crònica
	Atriance	Nelarabina	Leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules T. Limfoma limfoblàstic de cèl·lules T
	Blinicyto	Blinatumomab	Leucèmia limfoblàstica aguda de precursors B
	Bosulif	Bosutinib	Leucèmia mieloide crònica
	Busilvex	Busulfan	Trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques
	Ceplene	Histamina dihidroclorur	Leucèmia mieloide aguda
	Cometriq	Cabozantinib	Carcinoma de tiroides
	Cyramza	Ramucirumab	Càncer gàstric
	Dacogen	Decitabina	Leucèmia mieloide aguda
	Darzalex	Daratumumab	Mieloma múltiple
	Esbriet	Pirfenidona	Fibrosi pulmonar idiopàtica
	Evoltra	Clofarabina	Leucèmia limfoblàstica aguda
	Farydak	Panobinostat	Mieloma múltiple
	Gazyvaro	Obinutuzumab	Leucèmia limfàtica crònica. Limfoma fol·licular
	Gliolan	Àcid 5-aminolevulínic	Glioma
	Glivec	Imatinib	Leucèmia mieloide crònica. Leucèmia limfoblàstica aguda. Síndromes mielodisplàstiques/mieloproliferatives. Síndrome hipereosinofílica. GIST. Dermatofibrosarcoma protuberans
	Iclusig	Ponatinib	Leucèmia mieloide crònica. Leucèmia limfoblàstica aguda
	Ilaris	Canakinumab	Síndromes periòdiques associades a criopirina
	Imbruvica	Ibrutinib	Limfoma de cèl·lules del mantell. Leucèmia limfàtica crònica. Macroglobulinèmia de Waldenström
	Imnovid (previously Pomalidomide Celgene)	Pomalidomida	Mieloma múltiple
	Jakavi	Ruxolitinib	Mielofibrosi. Policitemia vera
	Kyprolis	Carfilzomib	Mieloma múltiple
	Lartruvo	Olaratumab	Sarcoma de teixits tous
	Lenvima	Lenvatinib	Carcinoma de tiroides
	Litak	Cladribina	Leucèmia de cèl·lules piloses
	Lynparza	Olaparib	Càncer d'ovari
	Lysodren	Mitotà	Carcinoma suprarenal
	Mepact	Mifamurtida	Osteosarcoma
	Mozobil	Plerixafor	Trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques
	Nexavar	Sorafenib	Carcinoma hepatocel·lular. Carcinoma de cèl·lules renals. Carcinoma de tiroides
Ninlaro	Ixazomib	Mieloma múltiple	
Ofev	Nintedanib	Fibrosi pulmonar idiopàtica	
Onivyde	Irinotecan hidroclorur	Carcinoma de pàncrees	
Onsenal	Celecoxib	Poliposi adenomatosa familiar	
Photobarr	Porfimer sòdic	Esòfag de Barrett	
Revlimid	Lenalidomida	Mieloma múltiple. Síndromes mielodisplàstiques. Limfoma de cèl·lules del mantell	
Rilonacept Regeneron (previously Arcalyst)	Rilonacept	Síndromes periòdiques associades a criopirina	
Siklos	Hidroxycarbamida	Anèmia drepanocítica	
Soliris	Eculizumab	Hemoglobinúria paroxismal nocturna. Síndrome hemolítica urèmica atípica	
Sprycel	Dasatinib	Leucèmia mieloide crònica. Leucèmia limfoblàstica aguda	
Strimvelis	Fracció cel·lular autòloga enriquida amb cèl·lules CD34+, que conté cèl·lules CD34+ transduïdes amb un vector retroviral que codifica la seqüència d'ADNc d'adenosina-desaminasa (ADA) humana de les cèl·lules mare/progenitores hematopoètiques humanes (CD34+)	Immunodeficiència combinada greu associada a dèficit d'adenosina-desaminasa	

	Sutent	Sunitinib	GIST. Carcinoma de cèl·lules renals. Tumors neuroendocrins pancreàtics
	Sylvant	Siltuximab	Malaltia de Castleman
	Tasigna	Nilotinib	Leucèmia mieloide crònica
	Tepadina	Tiotepa	Trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques
	Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmion)	Talidomida	Mieloma múltiple
	Torisel	Temsirolimús	Carcinoma de cèl·lules renals. Limfoma de cèl·lules del mantell
	Trisenox	Triòxid d'arsènic	Leucèmia promielocítica aguda
	Unituxin	Dinutuximab	Neuroblastoma
	Venclyxto	Venetoclax	Leucèmia limfocítica crònica
	Vidaza	Azacitidina	Síndromes mielodisplàstiques. Leucèmia mielomonocítica crònica. Leucèmia mieloide aguda
	Votubia	Everolimús	Esclerosi tuberosa
	Xagrid	Anagrelida	Trombocitèmia essencial
	Xaluprine (previously Mercaptopurine Nova Laboratories)	6-mercaptapurina	Leucèmia limfoblàstica aguda
	Yondelis	Trabectedina	Sarcoma de teixits tous. Càncer d'ovari
	Zalmoxis	Cèl·lules T al·logèniques modificades genèticament amb un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baixa afinitat del factor de creixement nerviós ( $\Delta$ -NGFR) humà i la timidina-cinasa del virus de l'herpes simple I (HSV-TK Mut2)	Trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques
M (Sistema musculoesquelètic)	Translarna	Ataluren	Distròfia muscular de Duchenne
N (Sistema nerviós)	Diacomit	Estiripentol	Epilèpsia mioclònica greu de la infància
	Firdapse (previously Zenas)	Amifampridina	Síndrome miastènica de Lambert-Eaton
	Hetlioz	Tasimelteon	Trastorn cicle son-vigília en persones cegues
	Inovelon	Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut
	Peyona (previously Nymusa)	Cafeïna	Apnea del prematur
	Prialt	Ziconotida	Dolor greu crònic
	Raxone	Idebenona	Neuropatia òptica hereditària de Leber
	Vyndaqel	Tafamidís	Amiloïdosi transtiretina
	Wakix	Pitolisant	Narcolèpsia
	Xyrem	Oxibat sòdic	Narcolèpsia
R (Sistema respiratori)	Bronchitol	Manitol	Fibrosi quística
	Kalydeco	Ivacaftor	Fibrosi quística
S (Òrgans dels sentits)	Cystadrops	Mercaptamina	Cistinosi
	Holoclax	Cèl·lules epitelials corneals humanes autòlogues, expandides ex vivo, entre les quals es troben cèl·lules mare	Dèficit de cèl·lules mare limbars
V (Varis)	Exjade	Deferasirox	Sobrecàrrega fèrrica
	Savene	Dexrazoxà	Extravasació d'antraciclina
	SomaKit TOC	Edotreotida	Diagnòstic de tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics

## Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut

Coneixedor que una de les principals potencials debilitats del sistema públic de salut són les possibles iniquitats en l'accés a les intervencions terapèutiques per als pacients, el Servei Català de la Salut va iniciar l'any 2010 el desenvolupament del Programa d'harmonització farmacoterapèutica.

L'avaluació i l'harmonització farmacoterapèutica tenen com a finalitat assegurar l'equitat de l'accés als medicaments en l'àmbit del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i pivota fonamentalment sobre tres eixos:

1. L'avaluació del valor clínic afegit que aporten els medicaments. Per establir el valor clínic dels medicaments se segueixen criteris d'eficiència i seguretat, i d'acord amb aquesta avaluació, si escau, s'estableix el perfil de pacients candidats a beneficiar-se del tractament. Addicionalment, un dels elements clau del procés d'avaluació és la definició dels objectius terapèutics que s'esperen per a un tractament farmacològic concret i els criteris de retirada en cas que no s'assoleixin aquests objectius. En aquest sentit, la informació sobre el perfil de pacients candidats a realitzar tractament, les proves de seguiment recomanades i els criteris de retirada es troben publicats al web del CatSalut per a cadascun dels medicaments que han estat avaluats.<sup>27</sup>

**Taula 6. Llista dels 10 medicaments orfes amb major nombre de pacients tractats l'any 2015 a Catalunya (dades del CatSalut)**

Imatinib
Sildenafil
Bosentan
Lenalidomida
Sorafenib
Azacitidina
Sunitinib
Dasatinib
Nilotinib

2. El seguiment i l'avaluació dels resultats en salut proporcionats pels tractaments farmacològics. El seguiment de la utilització dels medicaments avaluats pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica a la pràctica clínica real es realitza per mitjà del Registre de pacients i tractaments del CatSalut (RPT), on s'avaluen els resultats en salut observats a la pràctica clínica i s'analitza l'adherència a les recomanacions realitzades pel Programa. El seguiment dels resultats

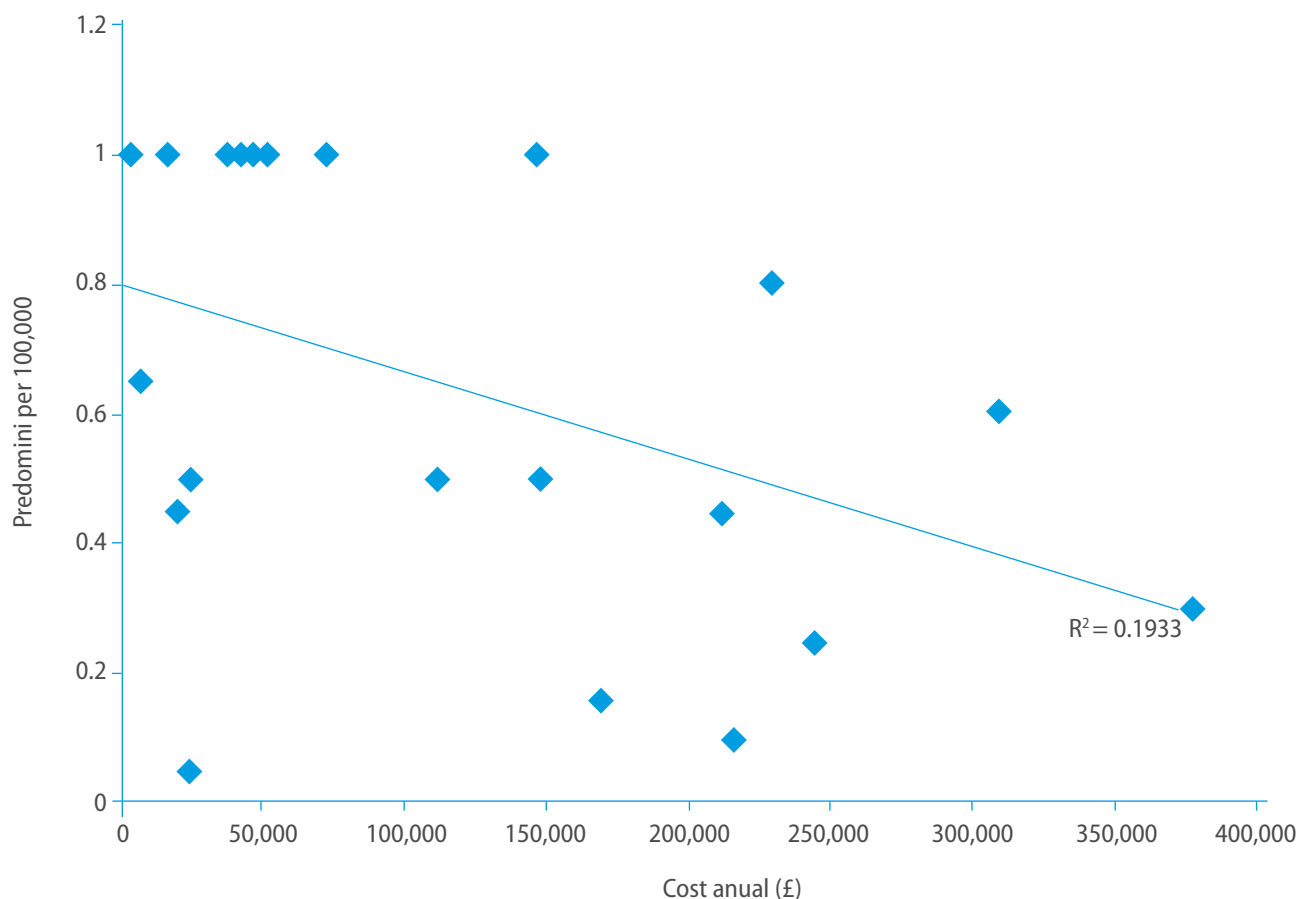
en salut aconseguits amb els medicaments es perfila com un element clau per a la millora contínua i revisió dels criteris acordats en funció dels resultats d'efectivitat observats a la pràctica clínica diària i es poden comparar amb els dels assaig clínics publicats.<sup>28</sup>

3. La gestió dels models de pagament i finançament dels medicaments a càrrec del Servei Català de la Salut. Per mitjà de l'avaluació farmacoeconòmica i de l'anàlisi de l'impacte pressupostari dels medicaments es cerquen les possibles fórmules de finançament més adients en cada cas, per tal de preservar la sostenibilitat econòmica del sistema sanitari, tot garantint l'equitat d'accés dels pacients.

Malgrat que el Programa d'harmonització farmacoterapèutica avalua tot tipus de medicaments, l'avaluació i l'harmonització de criteris d'utilització de medicaments orfes han esdevingut cabdals per a aquest tipus de medicaments, especialment si tenim en consideració, tal com s'ha esmentat prèviament, que el nivell d'evidència per a aquest tipus de fàrmacs sovint és poc robust i que el cost dels tractaments per pacient és especialment elevat.

També cal destacar que, en els darrers anys, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica ha impulsat la inclusió de la figura del representant de pacients en el si dels comitès per tal d'incorporar la seva veu i visió en els procediments d'avaluació de medicaments. Actualment, diversos comitès del Programa tenen com a membres de ple dret representants de pacients.

**Figura 1. Preu dels medicaments orfes en funció de la prevalença de la malaltia per a la qual estan indicats (adaptat d'Onakpoya IJ et al, 2015)<sup>15</sup>**



## Gestió de l'accés als medicaments orfes en l'àmbit del SIS-CAT

Fruit del procés d'avaluació i harmonització farmacoterapèutica, la gestió de l'accés als medicaments orfes i tractaments d'alta complexitat (TAC) tracta d'afavorir un accés equitatiu als tractaments farmacològics en l'àmbit de les malalties minoritàries, així com reduir la variabilitat no justificada en l'ús dels medicaments en els diferents centres sanitaris i de forma que es persegueixi l'equitat en els resultats.

Els comitès del Programa d'harmonització farmacoterapèutica recomanen o no l'ús dels fàrmacs avaluats en funció del resultat del procés d'avaluació, alhora que defineixen els criteris i les condicions per a l'adequació de la indicació i els requeriments d'utilització de cada medicament en l'àmbit del SIS-CAT.

En aquest sentit, davant la possibilitat de prescripció d'un medicament d'alta complexitat, seria adient consultar al web del CatSalut si el medicament en qüestió ha estat objecte d'avaluació pel Programa d'harmonització. En cas positiu, s'hauria de corroborar si el pacient en qüestió compleix els criteris d'utilització del fàrmac consensuats. Així mateix, cal recordar que l'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica també estableix les recomanacions de seguiment, els objectius terapèutics esperats i els criteris de discontinuació dels medicaments com a conseqüència del no assoliment dels objectius preestablerts o per motius de seguretat.

Tots aquells inicis de tractament, així com els seguiments clínics d'acord amb la periodicitat establerta al dictamen del medicament, caldrà notificar-los i registrar-los al Registre de pacients i tractaments del CatSalut (RPT) (<https://salut.gencat.cat/pls/gsa/gsapk030.portal>). Així doncs, per a aquells fàrmacs recomanats posteriorment a la verificació dels criteris clínics, després del corresponent registre a l'RPT es podrà iniciar el tractament. Addicionalment, per a aquells fàrmacs considerats d'autorització individual, posteriorment al registre caldrà esperar la decisió del grup d'experts clínics designats pel CatSalut per tal de poder iniciar el tractament.

La Instrucció 01/2011 del CatSalut defineix, entre d'altres, el procés d'acreditació de les condicions de provisió i finançament pel CatSalut, i estableix per als medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (MHDA), en cas d'estar recomanats, una verificació dels criteris clínics dels pacients, d'acord amb el registre o una autorització individualitzada, en el qual un comitè d'experts *ad hoc* valora les sol·licituds i les autoritza individualment, en determinades malalties ultraòrfenes (actualment, hi ha establerts els grups de malalties lisosòmiques, tractament amb eculizumab i tractament de la fibrosi quística amb ivacaftor).

## Models de finançament en medicaments orfes: el paper dels esquemes de pagament per resultats (EPR)

El CatSalut ha posat en marxa diferents mesures per millorar l'eficiència en la compra de medicaments, com el pagament per resultats en forma d'acords de risc compartit entre diferents hospitals i les empreses farmacèutiques, l'establiment de tarifes farmacològiques o el desenvolupament d'instruments per optimitzar la compra mancomunada de medicaments hospitalaris. Un dels reptes per als medicaments orfes serà la implementació d'esquemes de pagament per resultats en un futur proper.

El Pla de salut 2011-2015 ja incorporava com un dels seus objectius estratègics un nou instrument de contractació de l'atenció sanitària més enfocat a resultats en salut. En l'àmbit farmacoterapèutic, aquest instrument es trasllada en el model dels esquemes de pagament per resultats, que pretén consolidar-se amb el Pla de salut 2016-2020. Aquest nou model pretén ajudar a gestionar algunes de les incerteses dels nous medicaments (eficàcia, seguretat, impacte pressupostari i/o relació cost-efectivitat) i distribuir els riscos entre els diferents agents del sistema (Sistema Nacional de Salut, els proveïdors i professionals, i les companyies farmacèutiques), alhora que promou l'eficiència i maximitza els resultats en salut.

Atesa la gran heterogeneïtat existent en els criteris d'aplicació dels EPR, la no existència de guies publicades a Europa i amb l'objectiu de disposar d'una metodologia que defineixi els criteris i les línies bàsiques per a l'establiment dels EPR a Catalunya, el CatSalut va encarregar i coordinar l'elaboració de la Guia per a la definició dels criteris d'aplicació dels EPR en l'àmbit farmacoterapèutic a Catalunya<sup>29</sup>.

Malgrat que avui dia hi ha molt poques experiències en el desenvolupament d'esquemes de pagament per resultats amb medicaments orfes, en molts casos aquests compleixen els requisits per utilitzar aquest model de finançament: són tecnologies d'elevat impacte pressupostari, existeix incertesa respecte a resultats, el reduït nombre de pacients fa que la càrrega administrativa de l'avaluació dels resultats sigui assumible, els resultats obtinguts poden fer canviar decisions de tractament i en la majoria de casos l'avaluació de la resposta és factible en el temps.<sup>30</sup>

## Comissions de malalties minoritàries hospitalàries

El novembre de 2008, el Parlament de Catalunya va aprovar una resolució sobre l'adopció de mesures relatives a les necessitats de les persones afectades per malalties minoritàries. Posteriorment, el 2009 el Departament de Salut va crear la Comissió Assessora de les Malalties Minoritàries (CMM), per definir, entre d'altres aspectes, un model d'atenció a les malalties minoritàries i la seva implantació en el territori. En l'àmbit hospitalari, d'acord amb el model definit pel Departament de Salut, també es van crear comissions de malalties minoritàries hospitalàries, amb l'objectiu de coordinar un programa d'atenció integral dels pacients al centre (garantint el diagnòstic, la valoració, el seguiment i el tractament multidisciplinari i integral –assistencial, psicològic i consell genètic– dels afectats i les seves famílies), així com establir una xarxa d'experts o referents en malalties minoritàries, que poguessin integrar-se en altres xarxes catalanes, estatals o internacionals.



# Desplegament de les xarxes d'unitats d'expertesa clínica

Finalment, un dels elements que s'espera que en un futur ajudin a millorar l'eficiència en la utilització de medicaments és la creació de les xarxes d'unitats d'expertesa clínica (XUEC) que el CatSalut està planificant en el seu model de desplegament d'atenció sanitària per als pacients afectats per malalties minoritàries.

La funció principal d'aquestes unitats és fer el diagnòstic clínic i el pla d'atenció, que inclou l'estratègia terapèutica i de seguiment de la persona afectada per una malaltia minoritària. A més, facilita el procés de transferència del coneixement, de la innovació i de l'accessibilitat als protocols clínics als hospitals de referència territorial i als professionals de la xarxa d'atenció especialitzada i d'atenció primària. En aquesta línia, també permetran consolidar, aglutinar i augmentar el grau de coneixement sobre tractaments farmacològics en un marc col·laboratiu i ajudaran a una millor i més racional utilització dels medicaments orfes en el context d'una atenció integral als pacients.

## Bibliografia

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Internet]. Disponible a: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
2. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013 Feb;18(3-4):163-72.
3. European Medicines Agency Website [Internet]. [consultat el 10 de març de 2017]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
4. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47(1):83-93.
5. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet (London, England)*. 2008 Jun 14;371(9629):2051-5.
6. Orphan Drug Act. Public Law No 97-414. United States of America; 1983.
7. Haffner ME, Maher PD. The impact of the Orphan Drug Act on drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2006 Nov;1(6):521-4.
8. Torrent-Farnell J, Morros R. The EU challenges on the designation of orphan medicinal products. *Pharm Policy Law*. 2001;3:19-30.
9. Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines, Westermark K, Holm BB, Söderholm M, Llinares-García J, Rivière F et al. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 May;10(5):341-9. 10.
10. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation - 22 February 2017 [Internet]. 2017. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/document\\_listing/document\\_listing\\_000201.jsp&mid=WC0b01ac0580028e78](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000201.jsp&mid=WC0b01ac0580028e78)
11. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):488-96.
12. Orfali M, Feldman L, Bhattacharjee V, Harkins P, Kadam S, Lo C, et al. Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):262-4.
13. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):170.
14. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320-6.
15. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open*. 2015 Jun 24;5(6):e007199.
16. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 Jun 17 [consultat el 17 de juliol de 2014];6(1):42.
17. Simoens S, Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Morel T. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(1):1-3. 18.
18. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Jun;40(3):304-7.
19. Schlander M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *J Comp Eff Res*. 2014 Jul;3(4):399-422.
20. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Jan;7(1):74.
21. Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):53. 22.
22. Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F, Antonov K. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:22.
23. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):62. 24.
24. Kanters T a, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:154.
25. Rosenberg-Yunger ZRS, Daar AS, Thorsteinsdóttir H, Martin DK. Priority setting for orphan drugs: an international comparison. *Health Policy*. 2011 Apr;100(1):25-34.
26. Kinney J. Health disparities: Exploring the ethics of orphan drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 ;71(9):692-3.
27. CatSalut. Avaluació i harmonització farmacoterapèutica [Internet]. [consultat el 10 de març de 2017]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>
28. Hollak CEM, Biegstraaten M, Levi M, Hagendijk R. Post-authorisation assessment of orphan drugs. *Lancet* [Internet]. 2015 Nov;386(10007):1940-1.
29. Segú Tolsa, JL; Puig Junoy, J; Espinosa Tomé C. Guia per a la definició de criteris d'aplicació d'esquemes de pagament per resultats (EPR) en l'àmbit farmacoterapèutic (Acords de risc compartit) [Internet]. Barcelona: Servei Català de la Salut (CatSalut); 2014. 66 p. 30.
30. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos? *Farm Hosp*. 2012;36(6):455-63.

## Conclusions

*Els medicaments orfes són aquells productes medicinals destinats al diagnòstic, la prevenció o el tractament de malalties minoritàries. Aquests medicaments tenen certes controvèrsies associades, d'una banda la menor qualitat de l'evidència científica generada com a conseqüència de les pròpies característiques de les malalties minoritàries, i d'altra banda l'elevat preu atorgat als medicaments orfes per compensar la reduïda grandària de mercat. Això ha generat importants incerteses en relació a la determinació del valor clínic afegit d'aquests medicaments i la seva eficiència dins dels sistemes de salut.*

*Per tal de garantir un accés equitatiu als pacients, els Servei Català de la Salut disposa del Programa d'harmonització farmacoterapèutica, que estableix el valor clínic dels medicaments i estableix el perfil de pacients candidats a rebre els medicaments. A més a més, també es duen a terme mesures relatives al finançament de medicaments per a malalties ultra-rars. Alhora, també s'està explorant l'aplicació de models de finançament innovadors, com els esquemes de pagament per resultats, fins ara aplicats per a malalties més prevalents. Finalment, destacar la implantació d'iniciatives engedades a Catalunya per tal de proporcionar una atenció integral als pacients amb malalties minoritàries.*

# A un clic...

## Harmonització farmacoterapèutica

### Nous informes i dictàmens

- *Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2.* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut. N. 1/2017.
- *Ezetimiba/simvastatina:* tractament de la hipercolesterolèmia i prevenció d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb cardiopatia coronària i antecedents de síndrome coronària aguda.
- *Umeclidini:* tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en pacients adults.

### Recomanacions, avaluacions i guies

- *Índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF), 2017.* Servei Català de la Salut.
- *Ús de fàrmacs off-label i efectes adversos. Opioides i lumbàlgia. Opioides "febles": menys risc que la morfina? Vareniclina: precaució amb la dosi i les reaccions neuropsiquiàtriques.* Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut.

### Seguretat en l'ús de medicaments

- *Alertes de seguretat de fàrmacs. Newsletter 33 (abril 2017).* Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

Data de redacció: **Març 2017**

En el proper número: **Medicaments i caigudes**

#### **Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

