



Universidad
de Alcalá

F/

FUNDACIÓN
GENERAL
UNIVERSIDAD
DE ALCALÁ



Observatorio Legislativo de
**Enfermedades Raras y
Medicamentos Huérfanos**

Impacto de la revisión de la legislación farmacéutica básica europea sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos



CON LA COLABORACIÓN DE:

ALEXION
AstraZeneca Rare Disease

A
Junta de Andalucía
Consejería de salud y Consumo
Escuela Andaluza de Salud Pública


**Sociedad Española
de Farmacología**


**Sociedad
Española de
Nefrología**

C
CARIOTIPO
Lobby in Spanish
SINCE 1997

Introducción

Como respuesta a la pandemia de la COVID-19 la Unión Europea impulsó el programa conocido como EU4Health (2021-2027) con el objeto de reforzar los sistemas sanitarios de los países miembros y cohesionarlos para afrontar en el futuro, con mayor celeridad y eficiencia, cualquier situación de riesgo para la salud de los ciudadanos.

A fin de garantizar el cumplimiento de los **objetivos del programa EU4Health** la Comisión Europea ha abordado una revisión en profundidad de la legislación farmacéutica básica. El resultado de esta revisión han sido **dos borradores de iniciativas legislativas** que deberán ser integrados en la legislación específica de los Estados Miembros una vez aprobados: (1) una Directiva sobre medicamentos de uso humano y (2) un Reglamento sobre los procedimientos de autorización y control de los medicamentos de uso humano.

Por ello, el **Observatorio Legislativo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos**, del Centro de Estudios de Políticas Públicas y Gobierno (CEPPyG), de la Fundación General de la Universidad de Alcalá, ha considerado necesario realizar un análisis en profundidad del efecto que estas dos iniciativas legislativas tendrán sobre los medicamentos huérfanos y los pacientes con enfermedades raras.

A partir de ese primer análisis, el objeto del presente documento es contribuir, mediante una serie de **propuestas**, a que las iniciativas legislativas de la Comisión Europea, en su redactado final, **refuercen la incentivación y la protección necesarias para garantizar la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos**. No podemos olvidar que, a día de hoy, solo el 5% de las enfermedades raras disponen de un tratamiento, y que una de las líneas de actuación del programa EU4Health establece que **la Unión Europea debe garantizar a los pacientes un acceso rápido a sus medicamentos**.

El objeto del presente documento es contribuir, mediante una serie de propuestas, a que las iniciativas legislativas de la Comisión Europea, en su redactado final, refuercen la incentivación y la protección necesarias para garantizar la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos.

Análisis de la revisión de la legislación farmacéutica básica y su impacto sobre los medicamentos huérfanos

1. Primera aproximación a la revisión de la Legislación Farmacéutica Básica

Tras la revisión de la legislación farmacéutica básica europea, el pasado 26 de abril de 2023 la Comisión Europea trasladó al Parlamento Europeo y al Consejo de la Unión Europea dos propuestas legislativas que determinarán el futuro de las políticas farmacéuticas de los estados miembros:

1. Una propuesta de **DIRECTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO** *(a partir de ahora Propuesta de Directiva)* por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos para uso humano.
2. Una propuesta de **REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO** *(a partir de ahora Propuesta de Reglamento)* por el que se establecen procedimientos de la Unión para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se establecen normas relativas a la Agencia Europea de Medicamentos.

Con estas dos iniciativas se crea un nuevo marco legislativo sanitario donde se unifican un total de siete normas que regulan la política farmacéutica europea. Para ello se han derogado dos directivas y tres reglamentos, **entre ellos el Reglamento 141/2000 sobre medicamentos huérfanos**, y se han modificado dos reglamentos (**Ver Anexo I**).

Lo que pretende la Comisión Europea con estas dos propuestas legislativas es **simplificar el marco regulatorio que afecta a los medicamentos en la Unión Europea y adaptarlo a los cambios científicos y tecnológicos necesarios para promover la innovación**.

Principales objetivos de la revisión de la legislación farmacéutica básica europea

1. **Crear un mercado único** de medicamentos que garantice que todos los pacientes de la UE tengan un acceso oportuno y equitativo a medicamentos seguros, eficaces y asequibles.
2. **Seguir ofreciendo un marco atractivo** y favorable a la innovación para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos en Europa.
3. **Reducir drásticamente la carga administrativa** acelerando los procedimientos y disminuyendo significativamente los plazos de autorización de los medicamentos, de modo que tarden menos en llegar a los pacientes.
4. **Mejorar la disponibilidad** y garantizar que los medicamentos siempre puedan suministrarse a los pacientes, independientemente del lugar en que residan dentro de la UE.

2. Impacto de la revisión de la Legislación Farmacéutica Básica sobre los medicamentos huérfanos

Si bien la Propuesta de Directiva también afecta en cuestiones generales a los medicamentos huérfanos, es la propuesta de Reglamento la que, en su capítulo VI (Medicamentos huérfanos), incorpora el nuevo redactado del todavía vigente Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos, quedando este integrado en una nueva norma que unifica las principales políticas en materia farmacéutica de la Unión Europea.

Esto significa que, en lo que concierne a los medicamentos huérfanos, estos seguirán teniendo que cumplir los requisitos generales aplicados a todos los medicamentos, pero, además, los requisitos adicionales por ser medicamentos huérfanos. En el análisis posterior del articulado veremos hasta qué punto estos requisitos ayudan a cumplir el objetivo de incentivar la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos y facilitar su accesibilidad, tal y como anuncia la exposición de motivos de la propuesta de Reglamento.

Los principales aspectos que regula la propuesta de Reglamento en su capítulo VI son relativos a la designación huérfana, a la asistencia de la Agencia Europea del Medicamento para protocolos y apoyo a la investigación de medicamentos huérfanos, a la exclusividad comercial y su prolongación, - ligadas a lo expuesto en los artículos 13, 81 y 82 de la propuesta de Directiva-, y a la contribución financiera de la Unión Europea.

La revisión de la legislación farmacéutica básica puede ser una gran oportunidad para reforzar el trato diferenciado para los medicamentos huérfanos, como viene reclamando desde hace años el Observatorio Legislativo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos.

En líneas generales, como veremos a continuación, **se identifican importantes diferencias con respecto al Reglamento 141/2000**, en relación a los temas mencionados, **que podrían perjudicar, más que incentivar, el desarrollo de los medicamentos huérfanos y, por ende, a los pacientes receptores de estos.**

La revisión de la legislación farmacéutica básica puede ser **una gran oportunidad para reforzar el trato diferenciado para los medicamentos**

huérfanos, como viene reclamando desde hace años el Observatorio Legislativo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Por ello, es importante recordar que estamos en las primeras fases de un proceso legislativo complejo y que, los documentos sobre los que se ha trabajado para la elaboración de este informe sufrirán cambios sustanciales durante su tramitación parlamentaria en el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea.

a. Autorización y designación huérfana

Tanto el procedimiento de autorización de comercialización de un medicamento como su designación huérfana dependen del **Comité de la Agencia Europea del Medicamento**. El Reglamento 141/2000, sobre medicamentos huérfanos, reguló la creación de un Comité específico sobre medicamentos huérfanos responsable, entre otras funciones, de examinar las solicitudes de designación huérfana para un medicamento, y de participar en el proceso de su autorización comercial. Además, este Comité aconseja a la Comisión sobre la elaboración y la aplicación de una política de medicamentos huérfanos para la Unión Europea.

La primera apreciación destacable de la propuesta de Reglamento es la **eliminación de este Comité específico de Medicamentos Huérfanos**, que quedaría integrado en el Comité de Medicamentos de Uso Humano, lo que nos hace concluir que no hay voluntad de establecer una diferenciación específica para medicamentos huérfanos. Por otra parte, la centralización de todos los procesos administrativos relativos a la autorización comercial e incluso a la designación huérfana en un solo comité podría provocar un cuello de botella que, finalmente, en lugar de acelerar y simplificar los trámites administrativos acabe complicándolos y ralentizándolos. En este sentido, debe tenerse

en consideración que no solo los pacientes con enfermedades raras, sino también otros **colectivos especialmente vulnerables**, podrían encontrarse con nuevos impedimentos para acceder a sus tratamientos.

Con esta nueva organización, y al eliminarse el Comité de Medicamentos Huérfanos, **la representación de los pacientes se mantendría únicamente en el Comité de Medicamentos de Uso Humano y en el Consejo de Administración de la Agencia Europea**. Esto supondría una importante reducción de la participación y capacidad de decisión de las asociaciones de pacientes, cuya representación y funciones no quedan lo suficientemente definidas en el actual redactado de la propuesta de Reglamento.

Por otra parte, aunque la redacción de la propuesta de Reglamento establece en su artículo 150.2 que “el Comité de Medicamentos de Uso Humano **establecerá para la evaluación de tipos específicos de medicamentos o tratamientos, grupos de trabajo con experiencia científica**”, no habría en ellos representación directa de los pacientes. En todo caso, se contemplaría la posibilidad de que dichos grupos de trabajo se comuniquen de forma consultiva con las asociaciones de pacientes, **pero dejándolo a su consideración**.

Otro aspecto a tener en cuenta es el referente a los criterios de designación huérfana. La propuesta de Reglamento no contempla como criterio para la designación huérfana a **aquellos medicamentos cuya comercialización no genere suficientes beneficios para justificar la inversión** necesaria para su desarrollo y producción, criterio que sí venía desarrollado en el Reglamento 141/2000.

Precisamente **uno de los grandes retos de los medicamentos huérfanos innovadores es la gran inversión que precisan y el elevado riesgo de fracaso** asociado. Si bien son pocos los medicamentos que se han acogido a este criterio, este hecho no justificaría su eliminación, ya que no plantea conflicto, pero, en cambio, sí podría impedir que determinados fármacos se beneficien de los incentivos contemplados para medicamentos huérfanos.

Igualmente, la propuesta de Reglamento establece una **distinción entre los medicamentos huérfanos y los medicamentos huérfanos que responden a una necesidad médica no satisfecha importante**, distinción que no está suficientemente justificada y que conlleva un trámite administrativo adicional. Además de estos dos grupos, se crea un tercero en el que se incluyen las nuevas indicaciones de medicamentos huérfanos cuyo principio activo ha demostrado su eficacia a lo largo de al menos diez años (de acuerdo al artículo 13 de la Propuesta de



Directiva). Esta nueva diferenciación tiene efectos directos sobre la exclusividad comercial concedida a estos nuevos tipos de medicamentos huérfanos, como veremos a continuación.

b. Exclusividad comercial

La propuesta de Reglamento establece en su exposición de motivos que **el mayor incentivo para que la industria invierta en el desarrollo y la puesta a disposición de medicamentos huérfanos es la perspectiva de obtener la exclusividad comercial** durante un determinado número de años suficiente para recuperar parte de la inversión. No obstante, al analizar el articulado de la propuesta de Reglamento se aprecia **una contradicción entre el objetivo expresado y los efectos que la norma pueda tener en relación con la incentivación del desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos**.

- ♦ Por un lado, **se reducen los tiempos de exclusividad comercial** de diez a nueve años, excepto en el caso de aquellos medicamentos huérfanos que responden a una necesidad médica no satisfecha importante, mientras que para un grupo determinado de fármacos - aquellos que han obtenido una autorización comercial de acuerdo con lo establecido en el artículo 13 de la propuesta de Directiva- el plazo de exclusividad comercial se reduce de seis a cinco años. La Comisión Europea contradice aquí sus propios objetivos de garantizar un acceso equitativo de los medicamentos, ya que, estableciendo periodos distintos de exclusividad comercial, no se garantizaría que todos los pacientes con enfermedades raras tengan acceso a sus tratamientos en igualdad de condiciones.
- ♦ Otra de las novedades aportadas por este nuevo Reglamento sería la **imposibilidad de acumular los períodos de exclusividad** para el mismo principio activo. Esto es, en el caso de los titulares de más de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano, el periodo de exclusividad contará desde que se concedió la primera autorización. Nos encontramos, de nuevo, con una **medida en detrimento de la investigación**, el desarrollo y la innovación en el ámbito de los medicamentos huérfanos.
- ♦ A todo ello se añade que **la propuesta de Reglamento permite la solicitud y concesión**

de una autorización de comercialización para un medicamento similar al de referencia, incluidos biosimilares y genéricos, cuando le queden menos de dos años para la financiación del plazo de exclusividad. Teniendo en cuenta los planes de fomento para la utilización de los biosimilares de los estados miembros, esta medida podría suponer un importante retroceso en el desarrollo de nuevas terapias, con el consecuente perjuicio para los pacientes con enfermedades raras.

- ♦ Si bien **los medicamentos huérfanos pueden beneficiarse también de prórrogas del periodo de exclusividad comercial**, ligada a la protección reglamentaria de datos establecidos en la propuesta de Directiva, **estos periodos se aplican también al resto de medicamentos de uso humano**, por lo que esta medida no aporta ningún beneficio o incentivo a los medicamentos huérfanos, ni tiene en consideración las especificidades de los mismos, la elevada inversión que conlleva su desarrollo y el reducido grupo de población al que van dirigidos.

c. Incentivos

Más allá de la exclusividad comercial, **el Reglamento 141/2000, en su artículo 9, establece que los medicamentos huérfanos podrán beneficiarse de incentivos** adoptados por la Comisión y los Estados miembros para promover su investigación, desarrollo y disponibilidad. Además, el articulado del Reglamento obliga a los Estados Miembros a informar periódicamente sobre las nuevas medidas que adopten para garantizar esa incentivación.

El actual redactado de **la propuesta de Reglamento suprime parte de este artículo**: si bien mantiene que los medicamentos huérfanos podrán beneficiarse de los incentivos ofrecidos por la Unión y los Estados miembros, elimina la obligación de estos últimos de informar periódicamente a la Comisión de los avances que se realicen en este ámbito.

Este nuevo redactado podría interpretarse como una **debilitación del sistema de incentivos**, que podría agravar las inequidades entre los distintos Estados Miembros, mientras que, por otra parte, y como se ha indicado anteriormente, la propuesta de Reglamento aumentaría las obligaciones administrativas para los laboratorios farmacéuticos.

Principales conclusiones y propuestas

Tras un primer análisis de las propuestas de Reglamento y de Directiva presentadas por la Comisión Europea, el Observatorio Legislativo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos, del Centro de Estudios de Políticas Públicas y Gobierno, de la Fundación General de la Universidad de Alcalá, realiza las siguientes conclusiones y propuestas:

1. CONCLUSIONES

1

La centralización de todos los procesos de autorización de comercialización y designación de cualquier fármaco en un solo organismo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano:

- ◇ No parece una medida suficiente para simplificar y agilizar los procedimientos de autorización comercial y designación huérfana, ni de reducir la carga administrativa, ya que podría provocar un efecto embudo en la tramitación de las solicitudes.
- ◇ Podría reducir la presencia de las asociaciones de pacientes con enfermedades raras, ya que estas pasarán a compartir su participación con representantes de otras patologías.

2

La diferenciación entre **medicamentos huérfanos** y **medicamentos huérfanos que responden a una necesidad médica no satisfecha importante**:

- ◇ No está suficientemente justificada ni definida en el redactado de la propuesta de Reglamento.
- ◇ Podría desincentivar la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos.

3

La propuesta de Reglamento no permite la acumulación de períodos de exclusividad, lo que puede suponer para la industria farmacéutica una **desincentivación en el desarrollo de nuevas indicaciones para un mismo principio activo**.

4

La posibilidad de presentar una solicitud de autorización de comercialización para un medicamento similar, dos años antes de que finalice el periodo de exclusividad del de referencia, **podría desproteger a los medicamentos huérfanos**.

5

Los requisitos para obtener una **prolongación de la exclusividad** de comercialización son excesivamente complejos y de difícil cumplimiento, así como sujetos a cuestiones, en muchos casos, ajenas a la responsabilidad del titular de la autorización. Por otra parte, no suponen una medida de fomento para los medicamentos huérfanos, ya que no se establece una diferenciación de estos con respecto al resto de fármacos de uso humano.

6

En definitiva, **la propuesta de Reglamento** resultante de la revisión de la legislación farmacéutica básica **parece implicar la reducción de la incentivación a la investigación y el desarrollo de los medicamentos huérfanos, y podría atentar contra la equidad** en el acceso de los pacientes a sus tratamientos.

2. PROPUESTAS

1	2
Establecer un procedimiento diferenciado para los medicamentos huérfanos en aspectos como la solicitud de autorización, la exclusividad comercial y la prolongación de la misma, así como cualquier otro procedimiento administrativo.	Conservar el Comité de Medicamentos Huérfanos , tal y como establece el Reglamento 141/2000, dotándolo de mayor capacidad decisoria y garantizando la participación de los pacientes en todas sus funciones.
3	4
Reforzar la presencia de las asociaciones de pacientes en los grupos científicos , más allá de la función consultiva que les otorga la propuesta de Reglamento.	Revisar los criterios de designación huérfana en la propuesta de Reglamento y recuperar el contemplado en el Reglamento 141/2000 según el cual “resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de un medicamento genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria para su desarrollo y producción”. Así mismo, considerar que todos los medicamentos huérfanos cubren una gran necesidad no satisfecha de importancia y, por tanto, que se beneficien, sin distinción, de un periodo de exclusividad de diez años.
5	6
Desarrollar una herramienta de evaluación del nivel de innovación de los nuevos tratamientos, como es el caso del “innovómetro” ¹ , creado por la Universidad de Alcalá de Henares para el Ministerio de Sanidad de España y considerar el nivel de innovación como un criterio preferente en la valoración de la concesión de una autorización comercial.	Mantener lo establecido en el Reglamento 141/2000 en relación con la solicitud de autorización de comercialización, según el cual los Estados Miembros “se abstendrán, durante diez años, de aceptar cualquier otra solicitud previa a la comercialización , conceder una autorización previa a la comercialización o atender una nueva solicitud de extensión de una autorización previa a la comercialización existente con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica”. De lo contrario se vulneraría los derechos de exclusividad que otorga una patente a su titular.
7	8
Crear nuevos modelos de exclusividad comercial de medicamentos huérfanos para principios activos con múltiples indicaciones para distintas enfermedades raras. Estos modelos deberían contemplar una prórroga automática del período de exclusividad comercial cuando se conceda una nueva autorización.	Crear un marco regulatorio flexible a nivel europeo que promueva el impulso e incentivos para la innovación en los distintos Estados Miembros, de acuerdo con sus competencias.
9	10
Establecer recomendaciones de incentivación fiscal para los Estados Miembros, como pueden ser aplicar desgravaciones fiscales por investigación en el Impuesto de sociedades y la reducción o exención del IVA para los medicamentos huérfanos. Igualmente, eximir a los MMHH del abono de las tasas e ingresos a la Agencia Europea .	Establecer en el articulado del texto final del Reglamento los incentivos aplicables a los medicamentos huérfanos en el marco de la Unión Europea, al margen de los incentivos adicionales que los Estados Miembros puedan adoptar.

¹. Instrumento creado por el grupo de investigación Innovaciones Terapéuticas, productos naturales y agregación plaquetaria, de la Universidad de Alcalá de Henares, que mide el nivel de innovación de los nuevos medicamentos teniendo en cuenta distintas variables estructuradas, tales como la innovación disruptiva (si es único en el mercado) o el valor añadido en la innovación incrementada (que incrementa la potencia, reduzca efectos adversos, que mejore el grado de adherencia –fidelización que tiene el paciente para utilizar el medicamento-, que evite interacciones con otros medicamentos...).

Anexo I

1. Normas que se modifican

Reglamento (CE) nº 1394/2007, sobre medicamentos de terapia avanzada.

Reglamento (UE) nº 536/2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

2. Normas que se derogan

Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Directiva 2009/35/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su colaboración.

Reglamento (CE) nº 1901/2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.

Reglamento (CE) nº 726/2004, 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.

Reglamento (CE) nº 141/2000, sobre medicamentos huérfanos.

Equipo multidisciplinar

El Observatorio lo compone un grupo multidisciplinar de expertos. A todos ellos les une un mismo interés, el de impulsar mejoras en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras y sus familias.



Francisco Zaragoza,
Catedrático de
Farmacología de la
Universidad de Alcalá
(UAH)



Remedios Martel,
Farmacéutica y ex
directora general de
Salud Pública de la
Junta de Andalucía



Miguel Ángel Calleja,
Jefe de Servicio de
Farmacia Hospitalaria
del Hospital Virgen
de la Macarena y
ex presidente de la
Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



Manuel Macía,
Jefe del Servicio de
Nefrología del Hospital
Universitario Ntra.
Sra. Candelaria y ex
vicepresidente de la
Sociedad Española de
Nefrología (SEN)



Fide Mirón,
Graduada en Trabajo
Social. Paciente de
Porfiria Eritropoyetica,
portavoz de los
pacientes con
Enfermedades Raras.
Presidenta de la Asoc.
Española de Porfiria
y vicepresidenta de
FEDER



José Manuel Baltar,
Consultor y ex
consejero de Sanidad el
Gobierno de Canarias



Ofelia de Lorenzo,
Abogada y presidenta
de la Asociación
Española de Derecho
Sanitario

Con un especial recuerdo a la memoria de
Julio Sánchez Fierro, miembro fundamental e
indispensable del Observatorio Legislativo de
Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos





Universidad
de Alcalá



FUNDACIÓN
GENERAL
UNIVERSIDAD
DE ALCALÁ



Observatorio Legislativo de
**Enfermedades Raras y
Medicamentos Huérfanos**

Impacto de la revisión de la legislación farmacéutica básica europea sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos

CON LA COLABORACIÓN DE:

ALEXION
AstraZeneca Rare Disease

A
Junta de Andalucía
Consejería de salud y Consumo
Escuela Andaluza de Salud Pública


**Sociedad Española
de Farmacología**


**Sociedad
Española de
Nefrología**

C
CARIOTIPO
Lobby in Spanish
SINCE 1997

ES/NP/0240