

INFORME EVOLUCIÓN DE LA FINANCIACIÓN Y FIJACIÓN DE PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN EL SNS (2016-2021)

Febrero 2022

Contenido

1. INTRODUCCION	3
2. ESTUDIO DE LA FINANCIACIÓN Y PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN EL SNS.....	6
A. Principios activos evaluados en el SNS para su financiación y fijación de precio	6
B. Estado de la financiación de los principios activos autorizados.....	7
C. Medicamentos huérfanos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS	11
D. Medicamentos huérfanos no incluidos en la prestación farmacéutica del SNS	15
E. Tiempos para la decisión de financiación y precio de los principios activos autorizados.....	15
F. Clasificación por ATC de principios activos huérfanos autorizados	16
G. Precio medio de los medicamentos huérfanos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS	17
3. CONSUMO MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN EL SNS	18
4. CONCLUSIONES	20

1. INTRODUCCION

Existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas, que afectan a entre el 6 % y el 8 % de la población en total, es decir, entre unos 27 y 36 millones de personas en la Unión Europea (UE). La mayoría de las pacientes padecen enfermedades que afectan a menos de 1 de cada 100.000 personas.

En su mayoría, el 80%, las enfermedades raras tienen un origen genético identificado. En algunos casos sus síntomas aparecen al nacer o en la infancia, como es el caso de la atrofia muscular espinal, los trastornos de depósito lisosomal, la poliposis adenomatosa familiar o la fibrosis quística, pero más de la mitad de las enfermedades raras aparecen durante la edad adulta, como el carcinoma de células renales, el glioma o la leucemia mieloide aguda.

Los pacientes que padecen enfermedades raras deben poder disponer de tratamientos al igual que el resto de pacientes. Por ello, en la UE existen incentivos para fomentar su desarrollo, previstos en la legislación europea sobre medicamentos huérfanos (Reglamento (CE) 141/2000, de 16 de diciembre, sobre medicamentos huérfanos¹, actualmente en revisión²).

La designación como huérfano de un medicamento es realizada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), antes de la autorización del medicamento en cuestión por la Comisión Europea (CE). En el momento de la opinión por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que es previa a la autorización por parte de la CE, se revisa esta designación para ver si continúan cumpliéndose las premisas establecidas en el Reglamento para contar con los incentivos correspondientes.

Uno de los mayores retos de la política farmacéutica a nivel mundial es la incorporación sostenible de los nuevos medicamentos. Estos llevan asociados precios elevados y alta incertidumbre clínica que se traduce en incertidumbre financiera que tensiona y pone en riesgo la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Por eso, es uno de los objetivos contenidos en la Estrategia Farmacéutica Europea³, en concreto se expresa como “garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos asequibles y que los sistemas sanitarios sigan siendo sostenibles desde el punto de vista financiero”.

En lo referente a la incertidumbre clínica, es importante destacar que en los últimos 5 años se ha incrementado notablemente la autorización por parte de la CE de medicamentos en condiciones especiales (condicionales o excepcionales) pasando de ser un 6% en 2017 y 2018 a ser un 14% en el 2019, un 19% en el 2020 y un 18% en el 2021⁴. Es decir, de 2017 a 2018 1 medicamento de cada 20 se autorizaba en estas condiciones, en el año 2019 pasó a

¹ Reglamento (CE) 141/2000, de 16 de diciembre, sobre medicamentos huérfanos. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=ES> [consultado: 22/02/2022].

² Evaluación de la legislación para medicamentos huérfanos y pediátricos. Disponible en https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_en [consultado: 22/02/2022].

³ Disponible en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN> . [consultado: 22/02/2022].

⁴ Información disponible en los Human Medicines Highlights anuales publicados por la EMA. Porcentajes calculados en base al número de opiniones positivas del CHMP de cada año Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures#annual-medicines-highlights-\(2015-2021\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures#annual-medicines-highlights-(2015-2021)-section). [consultado: 22/02/2022].

ser más de 1 de cada 10 y en 2020 y 2021 representan 2 de cada 10 medicamentos autorizados por la CE.

Esto muestra la actividad de investigación en medicamentos para enfermedades raras o de baja prevalencia y la voluntad de las autoridades regulatorias en poner las innovaciones a disposición de los pacientes con la máxima celeridad, pero la incertidumbre clínica genera un incremento de la complejidad en la toma de decisiones en materia de financiación y precio en los países donde confluyen circunstancias de necesidad médica no cubierta, gran expectativa social, solicitud de precios elevados con impactos presupuestarios muy elevados, monopolio con ausencia de competencia e incertidumbre de la magnitud de beneficio clínico aportado.

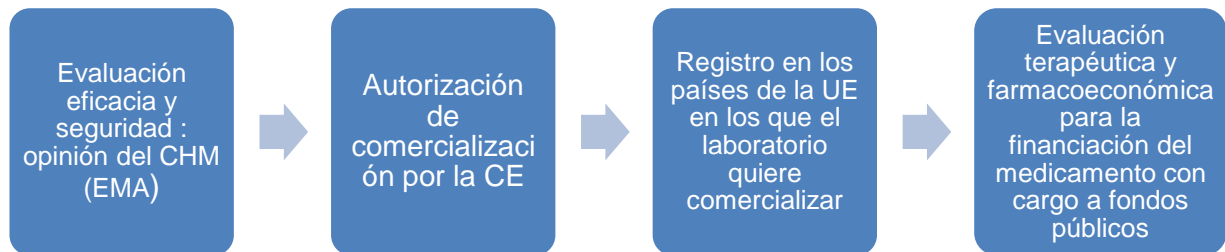
En lo que respecta al procedimiento de financiación y fijación de los medicamentos en los países europeos cabe informar que no todos los medicamentos que se autorizan en Europa se comercializan en todos los países, ni su comercialización es inmediata. En concreto, una vez la CE autoriza la comercialización de un medicamento, los laboratorios titulares del medicamento deciden en que países y cuando comercializar. Para el inicio del expediente de financiación y fijación de precios en cualquier Estado Miembro de Europa, el laboratorio titular debe solicitar la comercialización de ese medicamento en ese país.

A continuación, se detalla el procedimiento que se sigue en España que, en términos legales, sigue el procedimiento administrativo común de las administraciones públicas, establecido en la Ley 39/2015, de 1 de octubre.

1. A nivel europeo, los medicamentos tras la opinión positiva del CHMP, son autorizados por la Comisión Europea (autorización de comercialización).
2. Una vez el laboratorio titular dispone de esta autorización de comercialización decide en que países y cuando quiere comercializar y, por tanto, acceder al procedimiento de financiación y precio. En el caso de España, para que se inicie el procedimiento de financiación y precio, el laboratorio titular tiene que solicitar la comercialización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y ésta le asigna un código nacional (es el identificador del medicamento en España).
3. Una vez se le asigna el código nacional, la AEMPS comunica a la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF) dicha situación y la DGCYF inicia el procedimiento de estudio de financiación y fijación de precio.

A modo resumen, se incluye un esquema del proceso anteriormente descrito (Grafico 1)

Grafico 1. Proceso de autorización de los medicamentos por procedimiento centralizado.



El procedimiento en España es simple y consiste en:

1. El laboratorio titular debe presentar un dossier de información en el que se contemple, entre otros, la oferta en términos económicos que realiza al SNS.
2. La DGICYF, a través de la unidad de evaluación específica formada por personas funcionarias (independientes) y expertas en evaluación, evalúa el medicamento, tanto en el ámbito terapéutico como farmacoeconómico. Para la evaluación se apoya en todas las evidencias científicas disponibles entre las que cabe destacar el Informe de Posicionamiento Terapéutico realizado por la Red de Evaluación de Medicamentos del SNS (REvalMed). Asimismo, se lleva a cabo un proceso negociador con el laboratorio titular para obtener las condiciones más ventajosas y justas posibles. En este proceso negociador puede existir un número variable de ofertas por parte de los laboratorios, oscilándose entre 3-6 ofertas.
3. Una vez se ha evaluado el medicamento y desde la DGICYF se considera que el expediente está en las mejores condiciones posibles para ser presentado, se incluye en el orden del día de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM), órgano competente para la fijación de precios en España, para que se proceda a la toma de decisión en relación al precio. Para apoyar esa toma de decisión, la DGICYF elabora un informe con toda la información relevante (evaluación terapéutica, evaluación económica, situación de financiación y precio en otros países, etc.)
4. La CIPM puede acordar aceptar la oferta o denegarla, si considera que la oferta no se ajusta a los criterios de financiación establecidos en la normativa vigente. En ambos casos, se emite por parte de la DGICYF un proyecto de resolución motivada favorable o desfavorable. En el caso de aceptación se incluirá en el proyecto el precio fijado y las condiciones de financiación, que se remitirá al laboratorio titular. Éste puede aceptarlo o bien presentar alegaciones.
5. En el caso de aceptarlo, la DGICYF emite la resolución definitiva y el medicamento está incluido en la prestación farmacéutica del SNS, y por tanto financiado con cargo a fondos públicos, en el mes siguiente al de la firma de la resolución (siempre y cuando se firme antes del día 20 de ese mes entra en el Nomenclator (NM) de facturación).

6. En el caso que presenten alegaciones, estas son estudiadas y valoradas por parte de la DGICYF y en esta etapa se pueden presentar nuevas ofertas (oscila entre 1-2) por lo que se abre un nuevo periodo de negociación, más breve que el inicial.
7. Una vez se considera que el expediente puede presentarse de nuevo a la CIPM, se añade toda la información relevante al informe ya presentado a la CIPM y se incluye en el orden del día.
8. La CIPM puede acordar aceptar las alegaciones o denegarlas, si considera que la oferta sigue sin ajustarse a los criterios de financiación establecidos en la normativa vigente. Tras la decisión, se emite por parte de la DGICYF el acto administrativo correspondiente y se cierra el expediente.

Tras lo expuesto, cabe poner en valor que en nuestro país la toma de decisión de financiación y fijación de precio de los medicamentos se sustenta en una evaluación previa, tanto en términos terapéuticos como económicos, que vela por la mejor toma de decisión motivada en una evaluación objetiva y rigurosa de la evidencia científica disponible en aspectos fundamentales como son el beneficio clínico del medicamento y su coste-efectividad, para así poder sustentar la decisión en el valor que aporta el medicamento y su impacto presupuestario, entre otros de los criterios establecidos en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en concreto en su artículo 92.

Este proceso es similar en países como Italia, Inglaterra o Escocia, a diferencia de Alemania o Francia cuyo acceso se produce sin evaluación inicial en el momento de la comercialización, la cual se realiza con posterioridad cuando el producto ya lleva un tiempo disponible tras la autorización europea, y al precio propuesto por el fabricante dentro de unos márgenes determinados.

2. ESTUDIO DE LA FINANCIACIÓN Y PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN EL SNS

A. Principios activos evaluados en el SNS para su financiación y fijación de precio

En el año 2021 se ha realizado un esfuerzo relevante en materia de evaluación de medicamentos para su decisión de financiación y fijación de precio en el SNS, siendo el año que más medicamentos huérfanos se han resuelto por el Ministerio de Sanidad, tras el acuerdo de fijación de precio en el seno de la CIPM, desde el año 2016.

Así pues, el número de medicamentos que se han resuelto, tras su evaluación terapéutica y farmacoeconómica, en el año 2021 ha sido de 21, lo que supone un incremento de un 31% respecto a 2019 y un 75% más que en 2016. En la Tabla 1 se muestran los medicamentos que se han evaluado y resuelto cada año.

Tabla 1. Número de principios activos huérfanos evaluadas y resueltas a NM de diciembre de cada año*

Medicamentos huérfanos	2016	2017	%Var vs 2016	2018	%Var vs 2017	2019	%Var vs 2018	2020	%Var vs 2019	2021	%Var vs 2020	%Var vs 2016	%Var vs 2019
Nº de principios activos huérfanos	12	17	42%	14	-18%	16	14%	7	-56%	21	200%	75%	31%

evaluados y resueltos																		
-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente de información: Ministerio de Sanidad. Sistema de información Alcántara. Se consideran los principios activos con designación huérfana vigente de cada año

* En el caso de principios activos que han modificado su estado de financiación, pasando de “no financiados” a “financiados”, se tendrán en cuenta ambas evaluaciones contabilizándose cada una en el año correspondiente. También se contabilizan aquellas evaluaciones que se hayan hecho de un mismo principio activo tras la solicitud de parte y una nueva oferta realizada por el laboratorio tras una resolución de no inclusión (por ejemplo, Ixazomib presenta una primera resolución de no financiación de 2017, una segunda tras una nueva oferta en 2018 y una tercera en 2019)

B. Estado de la financiación de los principios activos autorizados

B.1 Situación en febrero de 2022

Con fecha de febrero de 2022 hay 131 principios activos autorizados a nivel europeo que tienen la designación de medicamento huérfano otorgada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia europea del Medicamento (EMA).

De estos 131 principios activos huérfanos, 111 de ellos están registrados en España, y de ellos: 57 se encuentran financiados, 29 no están incluidos en la financiación por resolución y 25 se encuentran en estudio de financiación (tabla 2).

Tabla 2. Resumen principios activos de medicamentos huérfanos – febrero 2022

Principios activos de medicamentos huérfanos				
Autorizados por la CE	Registrados en España (AEMPS)	Financiados	No incluidos en la financiación	En estudio de financiación
131	111	57	29	25
Porcentaje que representa	85%*	51,4%**	26,1%**	22,5%**

* Porcentaje calculado sobre el número de principios activos autorizados por la CE

** Porcentaje calculado sobre el número de principios activos registrados en España

Los 20 principios activos autorizados por la CE y no registrados en nuestro país lo son porque los titulares de la autorización han decidido no comercializar dichos medicamentos en España. Es a iniciativa del laboratorio titular.

De los 29 principios activos pertenecientes a medicamentos huérfanos no incluidos en la financiación por resolución, el 27,6% (8) han sido autorizadas por la CE en condiciones especiales, 5 de ellas bajo circunstancias excepcionales, y 3 mediante autorización condicional. Esto significa que, casi 1 de cada 3 medicamentos han sido autorizados con elevada incertidumbre clínica, de tal forma que sólo en aquellos casos que han sido autorizados de forma condicional, el laboratorio titular está obligado a ampliar la información a la EMA y cumplir determinadas condiciones revisables anualmente referidas a la eficacia y seguridad del medicamento. En el caso de haber sido autorizados de forma excepcional, no se espera que el laboratorio aporte más información y se reconoce que la información de eficacia y seguridad es incompleta.

Considerando los 28⁵ principios activos con resolución de no financiación, los motivos para esta decisión considerados en el seno de la CIPM, se han fundamentado en:

- En un 11% (3) el laboratorio no ha solicitado precio.
- En un 32% (9) existen alternativas terapéuticas disponible a menor coste.
- En un 39% (11) no se han financiado por incertidumbre de beneficio clínico, además el precio propuesto supone adicionalmente un elevado impacto presupuestario, no correspondiéndose con el valor clínico aportado, por lo que el impacto en términos de racionalidad y justicia distributiva en el contexto de uso de los recursos clínicos es adverso.
- En un 18% (5) no se han incluido en la prestación farmacéutica por racionalización del gasto público y elevado impacto presupuestario.

B.2 Situación anual desde el año 2016

En el año 2021 se han resuelto de forma favorable 14 nuevos medicamentos, un 56% más que en el año 2019 y los principios activos huérfanos incluidos representan un 67% del total de los resueltos, siendo los no incluidos 7 de los 21 resueltos, es decir, un 33%. Es el año que más medicamentos huérfanos se han financiado con cargo a fondos públicos.

A continuación, se muestra el porcentaje de principios activos que han obtenido resolución favorable/desfavorable respecto a los evaluados y resueltos cada año (Tabla 3)

Tabla 3. Número de principios activos huérfanos evaluados anualmente a NM de diciembre de cada año y su situación en la financiación

Medicamentos huérfanos	2016	2017	%Var vs 2016	2018	%Var vs 2017	2019	%Var vs 2018	2020	%Var vs 2019	2021	%Var vs 2020	%Var vs 2019
Nº de principios activos huérfanos evaluados y resueltos	12	17	-42%	14	-18%	16	14%	7	-56%	21	200%	31%
Nº de principios activos con resolución favorable de financiación	8	7	-13%	8	14%	9	13%	5	-44%	14	180%	56%
Nº de principios activos con resolución desfavorable de financiación	4	10	150%	6	-40%	7	17%	2	-71%	7	250%	0%

Fuente de información: Ministerio de Sanidad. Sistema de información Alcántara. Se consideran los principios activos con designación huérfana vigente de cada año

* En el caso de principios activos que han modificado su estado de financiación, pasando de "no financiados" a "financiados", se tendrán en cuenta ambas evaluaciones contabilizándose cada una en el año correspondiente. También se contabilizan aquellas evaluaciones que se hayan hecho de un mismo principio activo tras la solicitud de parte y una nueva oferta realizada por el laboratorio tras una resolución de no inclusión (por ejemplo, Ixazomib presenta una primera resolución de no financiación de 2017, una segunda tras un nuevo estudio (expediente) en 2018 y una tercera en 2019)

⁵ No se considera aquel que se ha resuelto de forma favorable y se incluirá en el Nomenclátor del mes de marzo de 2022

Si el análisis se realiza considerando no sólo los resueltos cada año, si no el total de los medicamentos huérfanos incluidos en el NM, independientemente del año de resolución, (Tabla 4), se observa que el porcentaje de principios activos con resolución favorable de financiación en el año 2021 es un 16,3% más que en el año 2019 y el incremento del número de medicamentos con resolución negativa es tan solo un 7,1% más, aun habiendo sido resueltos un mayor número de medicamentos.

Tabla 4. Número de principios activos huérfanos evaluados a NM de diciembre de cada año y su situación en la financiación

Medicamentos huérfanos evaluados en el SNS para financiación y precio	2016	2017	%Var vs 2016	2018	%Var vs 2017	2019	%Var vs 2018	2020	%Var vs 2019	2021	%Var vs 2020	%Var vs 2019
Nº de principios activos huérfanos evaluados y con resolución	53	74	40%	77	4,1%	77	0,0%	73	-5,2%	87	19,2%	13,0%
Nº de principios activos con resolución favorable de financiación	50	50	0%	53	6,0%	49	-7,5%	48	-2,0%	57	18,8%	16,3%
Nº de principios activos con resolución desfavorable de financiación	3	24	700%	24	0,0%	28	16,7%	25	-10,7%	30	20,0%	7,1%

En lo que se refiere a las presentaciones de medicamentos (Tabla 5), se constata que el porcentaje de presentaciones incluidas en la prestación farmacéutica del SNS en el año 2021 es un 62,6% más que en el año 2019, siendo el incremento de presentaciones no incluidas, tan sólo un 6%, aun habiéndose evaluado un 38,6% más.

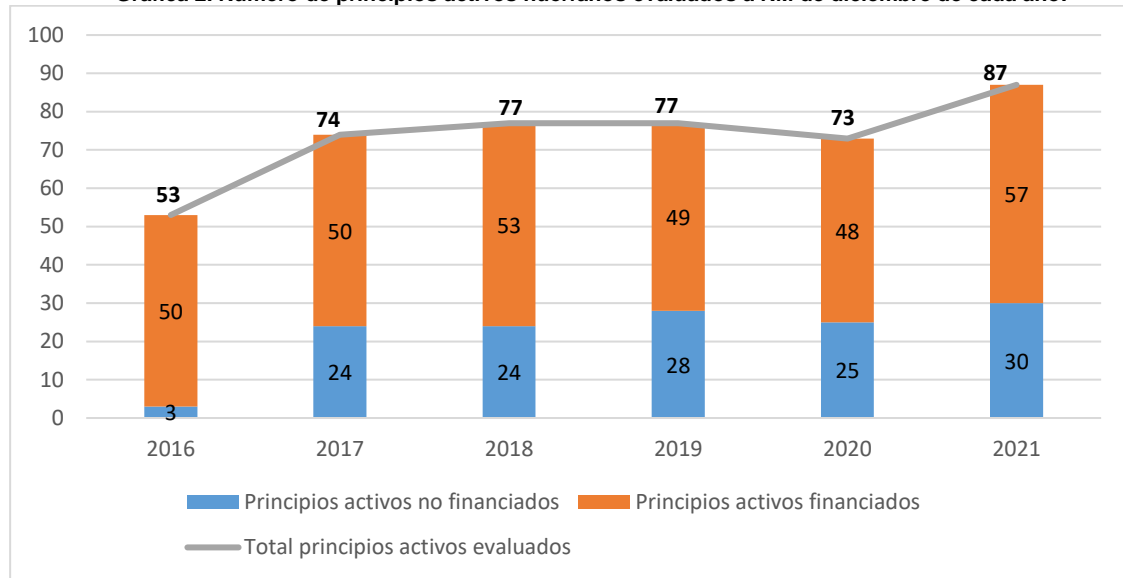
Tabla 5. Número de presentaciones de medicamentos huérfanos evaluados a NM de diciembre de cada año y su situación en la financiación

Medicamentos huérfanos evaluados en el SNS para financiación y precio	2016	2017	%Var vs 2016	2018	%Var vs 2017	2019	%Var vs 2018	2020	%Var vs 2019	2021	%Var vs 2020	%Var vs 2019
Nº de presentaciones de medicamentos huérfanos evaluados	97	140	44%	158	12,9%	158	0,0%	153	-3,2%	219	43,1%	38,6%
Nº de presentaciones con resolución favorable de financiación	89	91	2%	106	16,5%	91	-14,2%	95	4,4%	148	55,8%	62,6%
Nº de presentaciones con resolución desfavorable de financiación	8	49	513%	52	6,1%	67	28,8%	58	-13,4%	71	22,4%	6,0%

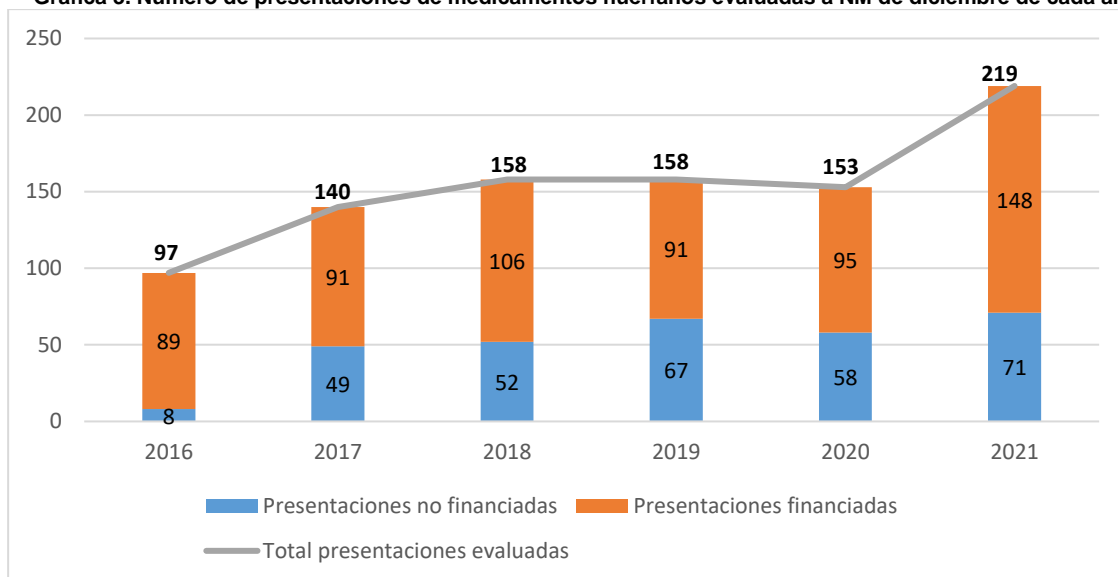
Así pues, en la gráfica 2 y en la gráfica 3, se presenta la información incluida en las tablas anteriores donde se puede visualizar las evaluaciones realizadas y el número de medicamentos huérfanos y de sus presentaciones, respectivamente, así como el estado de su financiación, observándose que en el año 2021 un 66% de los acuerdos adoptados han sido favorables a la financiación de los medicamentos huérfanos en el SNS, representando un incremento respecto al año 2019, que fue de un 64%. En lo que respecta a las

presentaciones financiadas el porcentaje es mayor, siendo de un 68% en el año 2021 respecto al 58% del año 2019.

Gráfica 2. Número de principios activos huérfanos evaluados a NM de diciembre de cada año.



Gráfica 3. Número de presentaciones de medicamentos huérfanos evaluadas a NM de diciembre de cada año.



Es importante tener en cuenta que la designación como medicamento huérfano va variando a lo largo de los años, así como el estado de autorización de los medicamentos o su situación de financiación, por lo que los medicamentos considerados van variando en años sucesivos.

Por tanto, cabe destacar que el incremento que se observa en 2021 tiene más valor real, dado que, en el año 2021, 5 medicamentos han dejado de tener la designación de huérfanos. En concreto, los siguientes principios activos de medicamentos financiados eran huérfanos en el cómputo de años anteriores:

- **Sapropterina** (Kuvan®), para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia
- **Pirfenidona** (Esbriet®), indicado en fibrosis pulmonar idiopática
- **Ácido carglúmico** (Carbaglu®), para el tratamiento de la hiperamonemia
- **Plerixafor** (Mozobil®), indicado junto con otros medicamentos para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma o mieloma múltiple
- **Ibrutinib** (Imbruvica®), para el tratamiento de linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia de Waldenström.

C. Medicamentos huérfanos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS

Como se ha comentado, en la prestación farmacéutica del SNS en el Nomenclátor de febrero 2022 hay incluidos 57 principios activos, autorizados en 148 presentaciones de medicamentos huérfanos. Se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Medicamentos huérfanos incluidos en el NM febrero 2022 en el SNS

ATC1	ATC5	Nº de p. activos por ATC1	Principios activos	Nº presentaciones	Mes alta 1ª presentación en financiación
A - Tracto alimentario y metabolismo	A05AA01	11	QUENODEOXICOLICO ACIDO	1	Dic - 2021
	A05AA03		COLICO ACIDO	2	Nov - 2015
	A05AA04		ACIDO OBETICOLICO	2	Mar - 2018
	A16AB10		VELAGLUCERASA	1	Mar - 2011
	A16AB14		SEBELIPASA ALFA	1	Nov - 2017
	A16AB18		VESTRONIDASA	1	Jul - 2021
	A16AX08		TEDUGLUTIDA	1	Oct - 2017
	A16AX09		FENILBUTIRICO ACIDO	4	Dic - 2017
	A16AX10		ELIGLUSTAT	1	Ene - 2017
	A16AX14		MIGALASTAT	1	Feb - 2018
	A16AX16		GIVOSIRAN	1	Sep - 2021
B - Sangre y órganos hematopoyéticos	B01AC21	5	TREPROSTINILO	4	Ago - 2021
	B01AX07		CAPLACIZUMAB	1	Jul - 2021
	B02BD04		ALBUTREPENONACOG ALFA	5	Mar - 2020
	B02BD04		EFTRENONACOG ALFA	5	Mar - 2020
	B06AC05		LANADELUMAB	2	Mar - 2021
C - Sistema cardiovascular	C02KX04	2	MACITENTAN	1	Jun - 2015
	C02KX05		RIOCIGUAT	4	Jun - 2015
H - Preparados hormonales sistémicos...	H01CB05	1	PASIREOTIDA	3	Ago - 2016
J - Antiinfecciosos para uso sistémico	J02AC05	3	ISAVUCONAZOL	2	Nov - 2016
	J04AK06		DELAMANID	1	Feb - 2018
	J05AX18		LETERMOVIR	2	Ago - 2021
L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	L01BC08	21	DECITABINA	1	Sep - 2014
	L01CE02		IRINOTECAN	1	Jul - 2018
	L01EA05		PONATINIB	3	Jul - 2017
	L01EG02		EVEROLIMUS	6	Jul - 2013
	L01EX02		SORAFENIB	2	Abr - 2010
	L01EX10		MIDOSTAURINA	1	Abr - 2019
	L01XC05		GEMTUZUMAB OZOGAMICINA	1	Jul - 2019
	L01XC12		BRENTUXIMAB	2	Ago - 2014
	L01XC15		OBINUTUZUMAB	2	Nov - 2015
	L01XC24		DARATUMUMAB	6	Dic - 2016
	L01XC25		MOGAMULIZUMAB	1	Jul - 2021
	L01XC26		INOTUZUMAB OZOGAMICINA	1	Jul - 2019
	L01XC37		POLATUZUMAB VEDOTINA	2	Sep - 2021
	L01XG02		CARFILZOMIB	4	Nov - 2016
L01XK02	NIRAPARIB	2	Ago - 2019		

ATC1	ATC5	Nº de p. activos por ATC1	Principios activos	Nº presentaciones	Mes alta 1ª presentación en financiación
	L01XX70		AXICABTAGEN CILOLEUCEL	1	Jul - 2019
	L01XX71		TISAGENLECLEUCEL	1	Ene - 2019
	L04AA25		ECULIZUMAB	1	Ene - 2008
	L04AC11		SILTUXIMAB	1	May - 2016
	L04AX06		POMALIDOMIDA	4	Jul - 2014
	L04AX08		DARVADSTROCEL	1	Sep - 2019
	M - Sistema musculoesquelético		M05BX05	3	BUROSUMAB
M09AX07		NUSINERSEN	1		Mar - 2018
M09AX09		ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC	37		Dic - 2021
N - Sistema nervioso	N03AX24	5	CANNABIDIOL	1	Sep - 2021
	N07XX08		TAFAMIDIS	2	Dic - 2013
	N07XX11		PITOLISANT	2	Nov - 2020
	N07XX12		PATISIRAN	1	May - 2020
	N07XX15		INOTERSEN	1	May - 2020
R - Sistema respiratorio	R07AX02	3	IVACAFTOR	5	Ago - 2014
	R07AX31		IVACAFTOR TEZACAFTOR	1	Nov - 2019
	R07AX32		TEZACAFTOR IVACAFTOR ELEXACAFTOR	1	Dic - 2021
S - Órganos de los sentidos	S01XA27	1	VORETIGEN NEPARVOVEC	1	May - 2021
V - Varios	V09IX09	2	EDOTREOTIDA	1	Abr - 2018
	V10XX04		[177LU]-DOTA0-TYR3- OCTREOTATO	1	Abr - 2019
Nº total principios activos		57	Nº total presentaciones	148	

En el año 2021 se incluyeron 14 nuevos principios activos, correspondientes a 58 presentaciones de medicamentos huérfanos; además de 10 nuevas presentaciones de principios activos ya incluidos en la financiación previamente (tabla 7).

Tabla 7. Medicamentos huérfanos incluidos en el año 2021 en el SNS

Grupo ATC1	ATC5	Principios activos	Nuevo principio activo	Nº de presentaciones	Mes alta Financiación
A - Tracto alimentario y metabolismo	A05AA01	QUENODEOXICOLICO ACIDO	SI	1	Dic - 2021
	A16AB18	VESTRONIDASA	SI	1	Jul - 2021
	A16AX16	GIVOSIRAN	SI	1	Sep - 2021
B – Sangre y órganos hematopoyéticos	B01AC21	TREPROSTINILO	SI	4	Ago - 2021
	B01AX07	CAPLACIZUMAB	SI	1	Jul - 2021
	B02BD04	ALBUTREPENONACOG ALFA		1	Jul - 2021

Grupo ATC1	ATC5	Principios activos	Nuevo principio activo	Nº de presentaciones	Mes alta Financiación
	B06AC05	LANADELUMAB	SI	2	Mar - 2021
J – Antiinfecciosos uso sistémico	J05AX18	LETERMOVIR	SI	2	Ago - 2021
L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	L01XC12	BRENTUXIMAB		1	Jun - 2021
	L01XC15	OBINUTUZUMAB		1	Abr - 2021
	L01XC24	DARATUMUMAB		2	Jun - 2021
	L01XC24	DARATUMUMAB		1	May - 2021
	L01XC25	MOGAMULIZUMAB	SI	1	Jul - 2021
	L01XC37	POLATUZUMAB VEDOTINA	SI	2	Sep - 2021
	L01XG02	CARFILZOMIB		1	Mar - 2021
L04AX06	POMALIDOMIDA		2	Jul - 2021	
M – Sistema musculoesquelético	M05BX05	BUROSUMAB	SI	3	Ene - 2021
	M09AX09	ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC	SI	37	Dic - 2021
N - Sistema nervioso	N03AX24	CANNABIDIOL	SI	1	Sep - 2021
	N07XX08	TAFAMIDIS		1	Abr - 2021
R – Sistema respiratorio	R07AX32	TEZACAFTOR IVACAFTOR ELEXACAFTOR	SI	1	Dic - 2021
S – Órganos de los sentidos	S01XA27	VORETIGEN NEPARVOVEC	SI	1	May - 2021
TOTAL		21	14	68	

Entre los nuevos principios activos huérfanos financiados, se encuentran:

- **Ácido quenodesoxicólico**, indicado en tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa (XCT)).
- **Vestronidasa**, indicada en el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la mucopolisacaridosis VII.
- **Givosirán**, para la porfiria hepática aguda.
- **Treprostinilo** indicado en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- **Caplacizumab** indicado en púrpura trombocitopénica trombótica adquirida.
- **Lanadelumab**, para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario.
- **Letermovir**, indicado en la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
- **Mogamulizumab**, para tratamiento de síndrome de Sézary.
- **Polatuzumab vedotina**, en combinación con otros medicamentos para tratamiento de pacientes adultos con Linfoma B Difuso de Células Grandes.
- **Burosumab**, para tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X con signos radiográficos de enfermedad ósea.

- **Onasemnogén abeparvovec**, indicado en atrofia muscular espinal en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1.
- **Cannabidiol**, para el tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet
- La combinación de **Tezacaftor + Ivacaftor + Elexacaftor**, indicada en fibrosis quística.
- **Voretigén neparvovec** para la pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica.

Resulta relevante destacar que en el año 2019 se financió por primera vez en el SNS el primer medicamento bajo un modelo de financiación innovador, basado en el pago por resultados clínicos, facilitando así el acceso a medicamentos con elevada incertidumbre clínica. Así pues, son ya 12 medicamentos financiados bajo este modelo (7 son huérfanos), de los cuales para 10 se realiza el seguimiento a través de VALTERMED. Otros 3 medicamentos huérfanos también están sometidos a un protocolo clínico y seguimiento, aunque no están financiados con un acuerdo de pago por resultados. Por tanto, son 10 los medicamentos huérfanos para los que se realiza seguimiento de sus resultados a través de VALTERMED.

VALTERMED es el sistema de información corporativo del SNS en el que se registran las variables que permiten conocer el estado inicial y la evolución de un/una paciente tras iniciar un tratamiento farmacológico, y así poder determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos. Este modelo de financiación permite gestionar la incertidumbre clínica y, por tanto, la financiera, facilitando así el acceso de estos medicamentos a los pacientes que los necesitan y contribuir a la sostenibilidad del SNS, de tal forma que se pague por el beneficio clínico real que aporta a cada paciente, manteniendo el principio de financiación selectiva que rige en España.

D. Medicamentos huérfanos no incluidos en la prestación farmacéutica del SNS

En el año 2021 hay 30 principios activos para las que se ha resuelto su no inclusión en la financiación. Este número se mantiene más o menos constante desde hace varios años, con ligeros aumentos y descensos que oscilan en un 20%, según se puede observar en la información recogida en la tabla 8.

Tabla 8. Numero de principios activos y presentaciones huérfanas NO financiadas cada año en el SNS

	2016	2017	Δ% 2017/2016	2018	Δ% 2018/2017	2019	Δ% 2019/2018	2020	Δ% 2020/2019	2021	Δ% 2021/2020
Nº principios activos no financiados	3	24	700,00%	24	0,00%	28	16,67%	25	-10,71%	30*	20,00%
Nº presentaciones no financiadas	8	49	512,50%	52	6,12%	67	28,85%	58	-13,43%	71	22,41%

* En febrero de 2022 el número de sustancias activas disminuye a 29 debido a la pérdida de designación huérfana del principio activo Hidrocortisona (Plenadren) en enero de 2022.

E. Tiempos para la decisión de financiación y precio de los principios activos autorizados

Como se ha comentado en la introducción del presente informe, una vez la CE autoriza un medicamento, el laboratorio titular decide en que países y cuando quiere comercializar. En

el caso de España, para que se inicie el procedimiento de financiación y precio, el laboratorio titular tiene que solicitar la comercialización a la AEMPS y ésta le asigna un código nacional (es el identificador del medicamento en España). Una vez se le asigna el código nacional, la AEMPS comunica a la DGICYF dicha situación y la DGICYF inicia el procedimiento de estudio de financiación y fijación de precio. Una vez iniciado por la Administración Sanitaria, el laboratorio tiene que presentar un dossier de información en el que se contemple, entre otros, la oferta en términos económicos que realiza al SNS.

Así pues, a continuación, se destacan los tiempos medios más relevantes:

- El tiempo medio desde la autorización de la CE hasta que el laboratorio solicita la comercialización en nuestro país, y se le asigna un código nacional registrándose así en la AEMPS⁶, es de 180,3 días.
- El tiempo medio desde que se inicia el estudio de financiación y precio hasta que el laboratorio titular presenta el dossier con la primera oferta de precio⁷ es de 107,3 días. Cabe destacar que al menos el laboratorio presenta 2 ofertas, siendo de 3 a 5 el número de ofertas que los laboratorios presentan en cada uno de los expedientes.
- El tiempo medio desde la presentación por parte del laboratorio titular del dossier de valor con la primera propuesta de precio hasta su resolución⁹, una vez adoptada la decisión en la CIPM es de 320,8 días.

Es decir, de media transcurren 287,6 días desde que la CE autoriza un medicamento huérfano hasta que el laboratorio titular solicita la comercialización en España y presenta la primera oferta al SNS para su estudio de financiación y precio. Desde la presentación de la oferta hasta su resolución, un proceso donde intervienen tanto el laboratorio como la DGICYF y la CIPM, el tiempo medio es de 320,8 días, incluyendo de promedio análisis de 3 a 8 ofertas entre las propuestas iniciales y las alegaciones.

F. Clasificación por ATC de principios activos huérfanos autorizados

De los 111 principios activos de medicamentos huérfanos registradas en España de acuerdo a su clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC), el grupo *L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores* es el que tiene un mayor número (41), seguido del grupo *A – Tracto alimentario y metabolismo* (24), tabla 9.

Tabla 9. Clasificación ATC1 de los medicamentos huérfanos registrados en España – Nomenclátor febrero 2022

Clasificación ATC1	Principios activo huérfanos
A TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	24*
B SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	7
C SISTEMA CARDIOVASCULAR	4
D DERMATOLÓGICOS	2
H INSULINAS	3
J ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO	7

⁶ Comprende el análisis de todos los principios activos autorizados por la CE desde el año 2016.

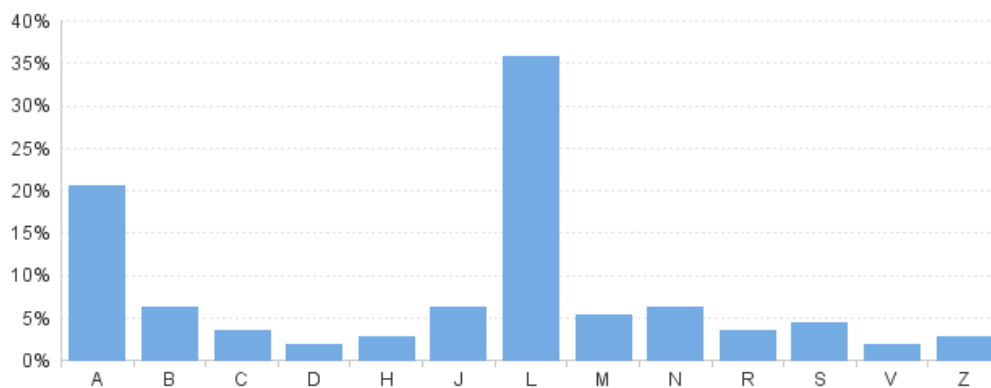
⁷ Comprende el análisis del 91% de las resoluciones desde el año 2012.

Clasificación ATC1	Principios activo huérfanos
L AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES	41
M SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	6
N SISTEMA NERVIOSO	7
R SISTEMA RESPIRATORIO	4
S ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	5*
V VARIOS	2
TOTAL	111*

* El principio activo Mercaptamina tiene designación como medicamento huérfano tanto en el medicamento Cystadrops® (S01XA21) como en el medicamento Procysbi® (A16AA04)

En la gráfica 4 se representa el porcentaje por grupos terapéuticos de las sustancias activas huérfanas sobre el total. El 37% corresponden al grupo L – *Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores*, seguido del grupo A – *Tracto alimentario y metabolismo* con un 21%, en el que predominan medicamentos indicados en el tratamiento de mucopolisacaridosis y otras enfermedades metabólicas.

Gráfica 4. Porcentaje por grupos terapéuticos de las sustancias activas huérfanas autorizadas sobre el total. NM febrero 2022



G. Precio medio de los medicamentos huérfanos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS

El precio medio de las presentaciones de medicamentos huérfanos es más de 3.000 veces superior al de los medicamentos no huérfanos.

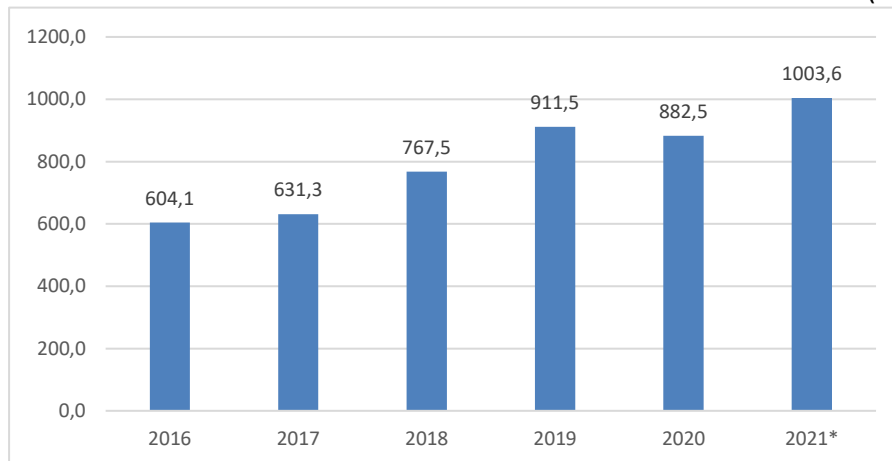
3. CONSUMO MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN EL SNS

En 2020 el gasto en medicamentos huérfanos a través de hospitales y oficinas de farmacia fue de 882,5 millones de euros, lo que supone un 5,2% sobre el total de medicamentos. El 99,5% del consumo total en importe de medicamentos huérfanos corresponde al consumo en el ámbito hospitalario.

En el periodo de enero a noviembre de 2021, el consumo en importe se incrementa alcanzando los 920 millones de euros, siendo el gasto estimado para todo el año de 1.003,6 millones de euros, lo que supone un incremento del 13,7% respecto al año anterior.

El consumo de medicamentos huérfanos en importe va aumentando año a año. La evolución del consumo de medicamentos huérfanos en el periodo 2016-2021 (ene-nov) está recogida en la gráfica 5.

Gráfica 5. Evolución del consumo de medicamentos huérfanos en PVL-Deducción RDL (millones €)



* Datos de 2021 estimados a diciembre, ya que en la actualidad solo se dispone de información para los meses de enero a noviembre

En 2020 se produce un descenso del consumo de huérfanos del 3,2% respecto al año anterior. En 2016 supuso 604,1 millones de euros y el valor estimado total para 2021 es de 1.003,6 millones de euros, por lo que el consumo se incrementó un 66,1% respecto a 2016.

A nivel hospitalario el consumo de los medicamentos huérfanos en 2020 ha supuesto un importe de 878,5 millones de euros, lo que representa un 9,9% sobre el total del consumo hospitalario y una reducción del consumo de estos medicamentos en un 3,2% en relación a 2019.

En el periodo entre enero y noviembre de 2021, este consumo alcanza los 915,8 millones de euros, siendo el valor estimado para el año 2021 completo de 1.003,6 millones de euros, lo que supondría un crecimiento del 13,7% respecto a 2020.

A través de recetas médicas del SNS el consumo va disminuyendo, ya que moléculas que se dispensaban en este ámbito han ido dejando de tener la designación de huérfanos. A pesar de ellos, en el periodo entre enero y noviembre de 2021 se observa un leve crecimiento de su consumo respecto a 2020.

A continuación, se presenta la evolución del consumo desde el año 2016, tanto en importe (tabla 10) como en envases (tabla 11).

1. IMPORTE PVL-DEDUCCION RDL (Millones €)

Tabla 10. Evolución del consumo en importe de los medicamentos huérfanos en el SNS

AÑOS	HOSPITAL			RECETA			TOTAL (HOSPITAL+RECETA)		
	Importe PVL – Deducción RDL (Millones €)	% Δ s/ año anterior	%Huérfanos s/Total medicamentos	Importe PVL – Deducción RDL (Millones €)	% Δ s/ año anterior	%Huérfanos s/Total medicamentos	Importe PVL – Deducción RDL (Millones €)	% Δ s/ año anterior	%Huérfanos s/Total medicamentos
2016	586,2		8,5%	17,8		0,2%	604,1		4,2%
2017	625,8	6,7%	9,0%	5,5	-69,0%	0,1%	631,3	4,5%	4,3%
2018	762,7	21,9%	10,4%	4,8	-13,9%	0,1%	767,5	21,6%	5,1%
2019	907,3	19%	11%	4,2	-12,7%	0,1%	911,5	18,8%	5,6%
2020	878,5	-3,2%	9,9%	4,0	-4,8%	0,05%	882,5	-3,2%	5,2%
2021*	999,0	13,7%	10,3%	4,5	14,7%	0,05%	1.003,6	13,7%	5,5%
%Δ 2021/2016		70,4%			-74,6%			66,1%	

* Datos de 2021 estimados a diciembre, ya que en la actualidad solo se dispone de información para los meses de enero a noviembre.

2. Nº ENVASES

Tabla 11. Evolución del consumo en envases de los medicamentos huérfanos en el SNS

AÑOS	HOSPITAL			RECETA			TOTAL (HOSPITAL+RECETA)		
	Número Envases	%Δ s/ año anterior	%Huérfanos s/Total medicamentos	Número Envases	%Δ s/ año anterior	%Huérfanos s/Total medicamentos	Número Envases	%Δ s/ año anterior	%Huérfanos s/Total medicamentos
2016	439.803		0,7%	50.593		0,005%	490.396		0,05%
2017	422.701	-3,9%	0,7%	20.867	-58,8%	0,002%	443.568	-9,5%	0,04%
2018	483.954	14,5%	0,8%	16.827	-19,4%	0,002%	500.781	12,9%	0,05%
2019	427.231	-11,7%	0,6%	4.204	-75%	0,0004%	431.435	-13,8%	0,04%
2020	384.633	-10%	0,5%	1.680	-60%	0,0002%	386.313	-10,5%	0,04%
2021*	379.241	-1,40%	0,5%	1.928	14,74%	0,0002%	378.987	-1,9%	0,03%
%Δ 2021/2016		-13,8%			-96,2%			-22,7%	

* Datos de 2021 estimados a diciembre, ya que en la actualidad solo se dispone de información para los meses de enero a noviembre.

4. CONCLUSIONES

- En el año 2021 se ha realizado un esfuerzo relevante en materia de evaluación de medicamentos para su decisión de financiación y fijación de precio en el SNS, siendo el año que más medicamentos huérfanos se han resuelto por el Ministerio de Sanidad, y más medicamentos huérfanos se han financiado con cargo a fondos públicos, tras el acuerdo de fijación de precio en el seno de la CIPM.
 - El número de medicamentos que se han resuelto, tras su evaluación terapéutica y farmacoeconómica, en el año 2021 ha sido de 21, lo que supone un incremento de un 31% respecto a 2019 y un 75% más que en 2016.
 - De los 21 medicamentos resueltos en el año 2021, 14 se han financiado, representando un 67% del total de los resueltos, siendo los no incluidos 7 de los 20 resueltos, es decir, un 33%.
 - Si el análisis lo centramos en las presentaciones de medicamentos, el porcentaje de presentaciones incluidas en la prestación farmacéutica del SNS en el año 2021 es un 62,6% más que en el año 2019, siendo el incremento de presentaciones no incluidas, tan sólo un 6%, aun habiéndose evaluado un 38,6% más.
- Considerando todos los medicamentos huérfanos resueltos en el SNS, a fecha febrero de 2022:
 - De los 131 principios activos huérfanos autorizados en la CE, 20 no han solicitado su comercialización en España a iniciativa del laboratorio titular, 111 están registrados en España, y de ellos: 57 se encuentran financiados, 29 no están incluidos en la financiación por resolución y 25 se encuentran en estudio de financiación.
 - En el año 2021, los medicamentos incluidos suponen un 66% respecto al total de resoluciones adoptadas. En lo que respecta a las presentaciones financiadas el porcentaje es mayor, siendo de un 68% en el año 2021.
 - De los 29 principios activos pertenecientes a medicamentos huérfanos no incluidos en la financiación por resolución, el 27,6% (8) han sido autorizados por la CE en condiciones especiales, 5 de ellas bajo circunstancias excepcionales, y 3 mediante autorización condicional. Es decir, casi 1 de cada 3 medicamentos han sido autorizados con elevada incertidumbre clínica, de tal forma que sólo en aquellos casos que han sido autorizados de forma condicional, el laboratorio titular está obligado a ampliar la información a la EMA y cumplir determinadas condiciones revisables anualmente referidas a la eficacia y seguridad del medicamento. En el caso de haber sido autorizados de forma excepcional, no se espera que el laboratorio aporte más información, asumiéndose que la información de eficacia y seguridad es incompleta.
 - Considerando los 28 principios activos con resolución de no financiación (no se considera aquel que se incluirá en el Nomenclátor del mes de marzo de 2022), los motivos para esta decisión considerados en el seno de la CIPM, se han fundamentado en:
 - En un 11% (3) el laboratorio no ha solicitado precio.
 - En un 32% (9) existen alternativas terapéuticas disponible a menor coste.
 - En un 39% (11) no se han financiado por incertidumbre de beneficio clínico, además el precio propuesto supone adicionalmente un elevado impacto presupuestario.
 - En un 18% (5) no se han incluido en la prestación farmacéutica por racionalización del gasto público y elevado impacto presupuestario.

- En relación a los tiempos del proceso, cabe destacar que 287,6 días transcurren de media desde que la CE autoriza un medicamento huérfano hasta que el laboratorio titular solicita la comercialización en España y presenta la primera oferta al SNS para su estudio de financiación y precio. Desde la presentación de la oferta hasta su resolución, un proceso donde intervienen tanto el laboratorio como la DGCFYF y la CIPM, el tiempo medio es de 320,8 días. En concreto:
 - El tiempo medio desde la autorización de la CE hasta que el laboratorio solicita la comercialización en nuestro país, y se le asigna un código nacional registrándose así en la AEMPS⁸, es de 180,3 días.
 - El tiempo medio desde que se inicia el estudio de financiación y precio hasta que el laboratorio titular presenta el dossier con la primera oferta de precio⁹ es de 107,3 días. Cabe destacar que al menos el laboratorio presenta 2 ofertas, siendo de 3 a 5 el número de ofertas que los laboratorios presentan en cada uno de los expedientes.
 - El tiempo medio desde la presentación por parte del laboratorio titular del dossier de valor con la primera propuesta de precio hasta su resolución⁹, una vez adoptada la decisión en la CIPM es de 320,8 días.
- En 2020 el gasto en medicamentos huérfanos a través de hospitales y oficinas de farmacia fue de 882,5 millones de euros, lo que supone un 5,2% sobre el total de medicamentos. El 99,5% del consumo total en importe de medicamentos huérfanos corresponde al consumo en el ámbito hospitalario. En el periodo entre enero y noviembre de 2021, este consumo alcanza los 915,8 millones de euros, siendo el valor estimado para el año 2021 de 1.003,6 millones de euros, lo que supondría un crecimiento del 13,7%.
- El precio medio de las presentaciones de medicamentos huérfanos es más de 3.000 veces superior al de los medicamentos no huérfanos.

⁸ Comprende el análisis de todos los principios activos autorizados por la CE desde el año 2016.

⁹ Comprende el análisis del 91% de las resoluciones desde el año 2012.