Enfermedades raras y medicamentos huérfanos: normativa europea y estatal. ¿Cuál es la situación en pediatría?

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

CURSO 2020/2021

AUTORA: MIRIAM GARCÍA BRITO.

TUTORA: MABEL SORIANO TORRES.
COTUTORA: ANA MARÍA SANTOVEÑA ESTÉVEZ.

DEPARTAMENTO: INGENIERÍA QUÍMICA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA.

ÍNDICE

Acrónimos…….……. 1
Resumen…….…. 2
Abstract……3
1. Introducción……...… 4
2. Objetivos……..... 6
3. Material y Métodos…….……..... 6
4. Resultados y Discusión……...…...…… 7
5. Conclusiones…….. 15
6. Bibliografía….……..……...……...……... 16

ACRÓNIMOS

- BOE: Boletín Oficial del Estado.
- CE: Comisión Europea.
- DMD: Distrofia Muscular de Duchenne.
- ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento.
- ER: Enfermedad rara.
- EURORDIS: Enfermedades Raras en Europa.
- FAP: Poliposis adenomatosa familiar.
- FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras.
- INSERM: Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica.
- MH: Medicamento huérfano.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PA: Principio activo.
- UE: Unión Europea.

RESUMEN

Actualmente, la normativa con respecto a las enfermedades raras está poco desarrollada y definida, utilizándose los denominados medicamentos huérfanos, sustancias destinadas al diagnóstico, prevención y tratamiento de dichas enfermedades y que, aun existiendo y teniendo una posible aplicación terapéutica, no son desarrollados a causa de su baja rentabilidad.

Las enfermedades raras son aquellas enfermedades poco comunes que afectan a un pequeño porcentaje de la población, pero que son altamente mortales, teniendo, su mayoría, un origen hereditario, aun cuando el resto sean enfermedades degenerativas y adquiridas.

El gran inconveniente que podemos encontrar en este tipo de patología, además de la exclusión social que genera, es la dificultad de encontrar un tratamiento adecuado y fármacos eficaces para su paliación, algo que se evidencia en el escaso interés por parte de los laboratorios farmacéuticos tanto en la búsqueda de tratamientos específicos como en el desarrollo de medicamentos destinados a mitigar los síntomas y signos, situación que se ve aún más agravada en el ámbito de la pediatría, donde las afecciones no solo se desarrollan a nivel físico sino también social.

Por este motivo, las enfermedades raras al tener una baja incidencia en la población (6% - 8%), son las grandes "olvidadas" por el sistema de salud, y por ello se han creado diferentes entidades colaboradoras cuyo objetivo es "facilitar" al paciente y su familia/cuidador-a la información necesaria sobre el conocimiento clínico y terapéutico respecto a estas enfermedades.

Palabras clave: "enfermedades raras", "medicamentos huérfanos", "pediatría", "estatal", "europea" y "legislación vigente".

ABSTRACT

Currently, the regulations regarding rare diseases are poorly developed and defined, using the so-called orphan drugs, substances intended for the diagnosis, prevention and treatment of these diseases which, although they exist and have a possible therapeutic application, are not developed due to their low profitability.

Rare diseases are those uncommon diseases that affect a small percentage of the population, but which are highly fatal, most of them having a hereditary origin, even though the rest are degenerative and acquired diseases.

The great disadvantage that we can find in this type of pathology, in addition to the social exclusion it generates, is the difficulty of finding an adequate treatment and effective drugs for its palliation, something that is evidenced by the lack of interest on the part of pharmaceutical laboratories both in the search for specific treatments and in the development of drugs to mitigate the symptoms and signs, a situation that is even more aggravated in the field of pediatrics, where the conditions not only develop at a physical but also at a social level.

For this reason, as rare diseases have a low incidence in the population (6% - 8%), they are the great "forgotten" by the health system, and for this reason different collaborating entities have been created whose objective is to "facilitate" to the patient and his family/caregiver the necessary information about the clinical and therapeutic knowledge regarding these diseases.

Keywords: "rare diseases", "orphan drugs", "pediatrics", "state", "European" and "current legislation".

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define enfermedad como una "alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestadas por síntomas y signos característicos, cuya evolución es más o menos previsible"[1]. Mientras que, una enfermedad rara (ER) es considerada por la Unión Europea (UE), como "aquella enfermedad que afecta a menos de 5 de cada 10.000 personas", es decir, que afecta a un porcentaje muy bajo de la población[2]. Para la paliación de sus síntomas y signos se utilizan, a menudo, fármacos que reciben el nombre de medicamentos huérfanos (MH). Éstos, según la Comisión Europea (CE), son aquellos "medicamentos que están destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades potencialmente mortales o muy graves", es decir, medicamentos dirigidos a tratar enfermedades que por su rareza y baja incidencia, los laboratorios o la industria farmacéutica se muestran reacios a desarrollar bajo las condiciones de mercado habituales, ya que los pacientes a los que van dirigidos, un grupo muy reducido de la población, no permitiría recuperar el capital invertido en la investigación y desarrollo del producto[3]. Por ello, aunque habitualmente para las ER se utilizan los denominados MH, en muchos casos se hace uso de medicamentos convencionales destinados a otro tipo de patología.

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en torno a 27 - 36 millones de personas que viven en la UE padecen una ER, existiendo entre 5000 y 8000 enfermedades distintas que afectan al 6% - 8% de la población total, es decir, alrededor de 30 millones de personas en la UE están o se ven afectadas[4].

El 80% de estas enfermedades consideradas como raras tienen un origen hereditario, ya que son debidas a una alteración (mutación) patógena de un gen, afectando así entre el 3% y 4% de los neonatos, mientras que el 20% restante son enfermedades degenerativas y proliferativas (adquiridas). Si estimamos una media de 4 individuos por familia en nuestro país, aproximadamente 12 millones de personas conviven con una ER, bien porque la padezcan ellos mismos o algún familiar, según la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Existe un alto porcentaje de que estas enfermedades aparezcan durante una edad precoz, confirmando la FEDER que un 66,7% la han sufrido antes de los 2 años de edad. De igual forma, se puede sufrir una patología rara en cualquier etapa de la vida[5,6].

Las ER son caracterizadas por una amplia variedad de síntomas y signos que además de variar de una enfermedad a otra, también varían entre pacientes con la misma enfermedad. Estos síntomas pueden aparecer al nacer o en la infancia, como lo hacen el síndrome de Williams o el de Prader-Willi, incluyendo la atrofia muscular espinal, trastornos de almacenamiento lisosomal, poliposis adenomatosa familiar (FAP), osteogénesis imperfecta, síndrome de Rett y fibrosis quística, entre otros; pero también pueden manifestarse durante la edad adulta, como el corea de Huntington, la encefalopatía espongiforme humana (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) o esclerosis lateral amiotrófica (ELA), con aparición de carcinoma de células renales, glioma y leucemia mioeloide aguda[1].

La baja prevalencia que presenta cada enfermedad conlleva a que su conocimiento, la experiencia clínica, la investigación y las ofertas de atención sobre las mismas, sean muy limitadas. Así mismo, tal y como comentamos anteriormente, el problema se agrava por la falta de interés por la industria farmacéutica para la investigación y desarrollo de medicamentos destinados al tratamiento de estas ER, lo que implica que los pacientes que padecen estas enfermedades sean huérfanos de los sistemas de salud, ya que a menudo se les niega el diagnóstico, así como el tratamiento y los beneficios de la investigación. Por tanto, podríamos decir que, en estos pacientes la calidad de vida se ve limitada y condicionada ante las afectaciones crónicas, progresivas, degenerativas y mortales de la enfermedad, lo que supone enfrentarse a una lucha diaria y constante, en la que no se cuenta con tratamientos eficaces al dolor, tanto físico como emocional, sufrimiento que también está presente en la familia, amigos, cuidadores y sociedad, en general[7,8].

Aunque hay pacientes con la enfermedad diagnosticada e identificada, son más los pacientes que se encuentran en uno de los siguientes grupos[9]:

- "Sin diagnóstico todavía": Pacientes con manifestaciones comunes de otra enfermedad, con síntomas no reconocidos en ER y, por lo tanto, ha habido una mala identificación.

- "Sin diagnóstico (Síndromes Sin Nombre o SWAN)": Pacientes con síntomas, para los cuales no hay una prueba diagnóstica disponible debido a que la causa no ha sido identificada.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre la normativa europea y estatal que aborda estas enfermedades y sus medicamentos, además de conocer cuál es la situación actual en el ámbito pediátrico, para el cual el desarrollo de medicamentos es menor que en otros grupos poblacionales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la revisión bibliográfica se procedió a hacer una búsqueda en el "Punto Q", herramienta de búsqueda de información de la Universidad de La Laguna, seleccionando diferentes bases de datos como PubMed y SciELO. Para la búsqueda se introdujeron como palabras clave: "enfermedades raras" y "medicamentos huérfanos". Se realizó una búsqueda avanzada, con las palabras claves que estuvieran en el resumen, texto o título, obteniendo 28 resultados en castellano e inglés. Acotando los resultados con la palabra clave "pediatría", obtuvimos 4 artículos de interés, excluyendo el resto por no disponer de texto completo o resultados sin interés después de su lectura.

Por otro lado, se accedió a la página web del Boletín Oficial del Estado (BOE) así como a la pasarela online EUR-Lex para la búsqueda de disposiciones legales nacionales y europeas, respectivamente. Se realizó una búsqueda avanzada, donde se recurrió a la utilización de palabras clave como "medicamentos huérfanos", "enfermedades raras", acotando la búsqueda con "estatal", "europea" y "legislación vigente". Introduciendo dichas palabras clave por separado, se obtuvieron diferentes números de resultados, de los cuales se seleccionaron los 4 incluidos en el trabajo, excluyendo al resto por no ser de interés.

Además de lo nombrado anteriormente, también se acudió a la página web Orphanet (base de datos europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos) para la obtención de la información de algunas de las enfermedades raras que se encuentran con tratamiento en el sector de la pediatría, que se incluyen más adelante en el texto, así como del listado de MH comercializados en Europa

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuanto a la normativa europea y estatal, existen varios Real Decretos y Reglamentos, dirigidos a medicamentos huérfanos y ER.

Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos[10], cuyo objetivo fue establecer un procedimiento comunitario para declarar un medicamento como MH así como, el de incentivar a la industria farmacéutica para fomentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de los mismos.

Este reglamento hace referencia a que los pacientes con ER deben beneficiarse de la misma calidad de tratamientos que el resto, es decir, de medicamentos que cumplan los requisitos de calidad, seguridad y eficacia. Es por este motivo que se toman medidas a escala comunitaria para evitar la dispersión de recursos limitados, ya que la industria farmacéutica no está a favor de desarrollar dichos medicamentos. Destacan así los artículos 3 y 8 de dicho Reglamento, en los cuales se hace hincapié en que la evaluación y autorización de MH será llevada a cabo por la EMA a través del Comité de Medicamentos Huérfanos, ya que requieren un procedimiento centralizado para su autorización de comercialización.

"Artículo 3 – Criterios de declaración

1. Un medicamento será declarado medicamento huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria; y

b) que no existe ningún método satisfactorio autorizado en la Comunidad, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección."

"Artículo 8 – Exclusividad comercial

1. Cuando se conceda una autorización previa a la comercialización para un medicamento huérfano de conformidad con el Reglamento (CEE) n° 2309/93, o cuando todos los Estados miembros hayan concedido una autorización previa a la comercialización para dicho medicamento con arreglo a los procedimientos de reconocimiento mutuo contemplados en los artículos 7 y 7 bis de la Directiva 65/65/CEE o en el apartado 4 del artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos (7), y sin perjuicio de las disposiciones en materia de derecho de propiedad intelectual y de cualquier otra disposición del derecho comunitario, la Comunidad y 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.

2. No obstante, dicho período podrá reducirse a seis años si al finalizar el quinto año se demuestra que el medicamento de que se trata ha dejado de cumplir los criterios establecidos en el artículo 3, entre otros, si se demuestra, basándose en los datos disponibles, que la rentabilidad es suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial. A tal fin, el Estado miembro informará a la Agencia del posible incumplimiento del criterio que sirvió de base para la concesión de la exclusividad comercial y, en consecuencia, la Agencia incoará el procedimiento establecido en el artículo 5. El promotor proporcionará a la Agencia toda la información necesaria a tal efecto.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 y sin perjuicio de las disposiciones del derecho de propiedad intelectual y de cualquier otra disposición del derecho comunitario, un medicamento similar podrá obtener una autorización previa a la comercialización para la misma indicación terapéutica en uno de los casos siguientes:

a) si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial ha dado su consentimiento al segundo solicitante; o

b) si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial no puede suministrar suficiente cantidad de dicho medicamento; o

c) si el segundo solicitante puede demostrar, en su solicitud, que el segundo medicamento, aunque similar al medicamento huérfano ya autorizado, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos. …"

Según el presente Reglamento, solo se pueden definir como "medicamentos huérfanos" aquellos destinados al uso humano.

La publicación de este Reglamento, obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada estado miembro de la UE, condujo a tener que incorporarlo en la normativa española a través de diferentes disposiciones legales.

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente[11]. En el cual se resalta que, en el caso de un medicamento huérfano, para la obtención de un expediente de autorización de comercialización, este tipo de medicamento debe guiarse por el Reglamento (CE) 141/2000, y en el que el solicitante debe justificar, en los resúmenes no clínicos y clínicos, las razones por las que no se faciliten la información completa, así como el balance riesgo/beneficio del mismo. Además, también se destaca que en el caso de MH, la información en el etiquetado puede estar en una lengua oficial de la UE (capítulo III, artículo 30).

Por otro lado, 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[12]**. En el caso de los MH, establece que el Gobierno podrá adoptar, a través de lo habilitado por el Reglamento (CE) 141/2000, medidas especiales relativas al régimen económico y fiscal, además de las medidas en relación a su fabricación, importación, distribución y dispensación.

Por último, el **Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras[13].** La finalidad de este registro es tanto informar sobre ER, su incidencia y prevalencia como aportar la información necesaria para guiar la gestión sanitaria, planificación y prevención de las mismas. Además, estableció que el registro estatal tenía que estar operativo en el plazo de 3 meses después de los 6 meses de la aprobación del manual de procedimientos del

registro. Sin embargo, hoy en día, dicho registro no está operativo por no existir aún un manual adecuado para su desarrollo.

Actualmente, y teniendo en cuenta la normativa existente en relación a las ER y a su diagnóstico, prevención y tratamiento, se puede decir que ésta está poco desarrollada, definida y detallada, dado el escaso apoyo estatal recibido y la pésima implicación de la industria farmacéutica en la fabricación de medicamentos huérfanos, que aun existiendo y teniendo una posible aplicación terapéutica, no son producidos a causa de su baja rentabilidad, pues irían dirigidos a un número muy reducido de la población, que no supondría la recuperación de la inversión de capital destinada para ello[14].

Pacientes con ER siguen teniendo, en la actualidad, un abanico de problemas que comienzan en el diagnóstico, o la falta de éste, y terminan en dificultades para acceder a tratamientos adecuados y eficaces.

Hoy en día, más ER tienen un tratamiento específico y eficaz, pero es cierto que en muchas de estas enfermedades los tratamientos disponibles no consiguen la recuperación total del paciente, o directamente no existen tratamientos para ellas, debido a que este tipo de medicamentos tiene un uso muy limitado por las propias características de las patologías a las que van dirigidos.

Orphanet, una base de datos europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos que fue fundada en Francia por el INSERM en 1997, dispone de un listado de los MH comercializados en Europa que se actualiza automáticamente. Además, facilita el acceso a la información sobre los medicamentos huérfanos que se encuentran en fase de desarrollo. La clasificación se hace, por tipo de producto, nombre de sustancia, nombre del patrocinador y país, además de por categoría de enfermedad[15].

Por otra parte, el sitio web oficial de la UE dispone de un apartado en que muestra los últimos medicamentos huérfanos con autorización europea más reciente[16]. Así, los autorizados en lo que llevamos de año, son los mostrados en la siguiente tabla (Tabla 1).

PRINCIPIO ACTIVO	MEDICAMENTO	INDICACIÓN	AUTORIZACIÓN EUROPEA
Somapacitan	Sogroya®	Adultos con déficit de hormona de crecimiento (AGHD) para el reemplazo de hormona de crecimiento endógena (GH).	06/04/2021
Risdiplam	Evrysdi®	Pacientes de 2 meses o más de edad con diagnóstico clínico de atrofia muscular espinal (SMA) tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o con 1-4 copias SMN2, para el tratamiento de de 5q SMA.	29/03/2021
Pemigatinib	Pemazyre®	Tratamiento en adultos con colangiocarcinoma avanzado o metastásico con receptor de factor de crecimiento fibroblasto 2 (FGFR2).	29/03/2021
Fedratinib	Inrebic®	Tratamiento de la esplenomegalia relacionada con los síntomas o enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis policitemia vera, primaria o de trombocitopenia esencial o que han sido tratados con ruxolitinib	09/02/2021
Moxetumomab pasudotox	Lumoxiti®	En monoterapia para tratamiento en adultos con leucemia celular peluda recaída o refractaria (HCL) después de recibir mínimo 2 terapias sistémicas, incluyendo tratamiento con análogo de nucleósidos purinos (PNA).	09/02/2021

Tabla 1: **Medicamentos huérfanos autorizados en Europa durante el presente año 2021[16].**

Entre los MH destacados en la Tabla 1, el conocido como Evrysdi® puede llegar a permitir que el gen SMN2 de lugar a una proteína SMN de longitud completa, esperando que aumente la supervivencia de las neuronas motoras y reducir así los síntomas de la atrofia muscular espinal, siendo, hasta el momento, el único MH destinado al área de pediatría, según consta en la revisión de los últimos 4 años. Esto señala la gran dificultad que existe para encontrar medicamentos en este rango de población, lo que entraña una problemática añadida para este tipo de patologías[17].

Siendo parte del objetivo de este trabajo, nos centraremos en ER en el ámbito de la pediatría, tanto en neonatos como niños/as y adolescentes menores de 18 años. Las ER tienen mucha importancia en la edad infantil, porque producen alteraciones físicas y funcionales que pueden afectar al desarrollo del niño/a y provocar así una discapacidad que condicionará su vida adulta. La posibilidad de vida de un niño/a que padezca una ER, ha ido mejorando gracias a los avances médicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las mismas, destacando también la mayor disponibilidad de los recursos socio-sanitarios que van dirigidos a las personas con discapacidad[18].

Según la FEDER, los pacientes con ER tienen problemas para desarrollar con normalidad tareas cotidianas, que en el caso de los niños/as implica dificultad para su desarrollo social. Además de esto, otro problema al que se enfrentan estos niños/as diagnosticados con una ER, es el escaso tratamiento del que se dispone para ellos, y a su vez el elevado precio de los medicamentos, o el desconocimiento de los mismos[5].

Por esta razón, la ciencia en el ámbito pediátrico reclama que se realice más investigación para este tipo de patologías, donde los principales afectados son los niños/as, ya que muchas de ellas no tienen aún un tratamiento específico. En la tabla 2, se han seleccionado algunas ER en las que sí hay un tratamiento válido para suprimir o paliar estas patologías[19].

ENFERMEDAD	EPIDEMIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Síndrome de Rett	Afecta principalmente a niñas: 1 de cada 10.000 nacidas.	Afecta al desarrollo del cerebro con regresión del lenguaje y habilidades motoras, posterior estancamiento de habilidades	Los medicamentos no curan, pero mejoran los síntomas. Como hay mayor riesgo de arritmias mortales, evitar antibióticos de macrólidos.
ELA	Incidencia 1/50.000 personas y prevalencia 1/20.000 personas.	Enfermedad neurodegenerativa con parálisis muscular progresiva por degeneración de neuronas motoras.	Riluzol es el único medicamento demostrado que prolonga la vida del individuo.
Osteogénesis imperfecta	Prevalencia 1/10.000 y 1/20.000 personas.	Trastorno genético por aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad de fracturas óseas.	Bifosfonatos para formas graves (no hay evidencia de cura, pero mejora) y fisioterapia para mejorar la autonomía.
Fibrosis Quística	Niños caucásicos con prevalencia entre 1/8.000 y 1/10.000.	Trastorno hereditario caracterizado por producción de sudor y secreciones mucosas.	Tratamiento sintomático con drenaje bronquial, antibióticos para infecciones respiratorias, análisis pancreáticos y administración de vitaminas.
DMD	1/3.300 varones nacidos. Mujeres asintomáticas y un porcentaje pequeño de portadoras de formas moderadas.	Enfermedad congénita caracterizada por atrofia progresiva de los músculos pélvicos y extremidades inferiores. Muerte a los 10-15 años siguientes de los síntomas.	Corticosteroides (Prednisolona, Prednisona o Deflazacort), monitorización cardíaca regular para un tratamiento temprano con inhibidores ACE.

Tabla 2: Algunas Enfermedades raras que cuentan con tratamiento en pediatría[20].

Dentro de los medicamentos correspondientes a cada una de las enfermedades mostradas en la Tabla 2, podemos decir que el Riluzol, así como los medicamentos dirigidos a la osteogénesis imperfecta, son los únicos que tienen designación de medicamentos huérfanos en Europa. Aunque la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una ER que afecta a la población pediátrica, no es recomendable el uso del Riluzol en la misma. Aun siendo el único medicamento que ha demostrado la prolongación de la vida del individuo, no se recomienda debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del mismo en enfermedades neurodegenerativas en niños/as y adolescentes[21]. Sin embargo, los bifosfonatos, utilizados en la osteogénesis imperfecta, si son fármacos seguros en patologías pediátricas a corto plazo, ya que son capaces de modificar el metabolismo óseo y se pueden usar cuando hay aumento en la reabsorción ósea[22].

Muchas veces las personas que padecen una ER, o las familias en caso de pacientes pediátricos, se encuentran desorientadas y sin conocimiento sobre las mismas, situación que plantea la necesidad de crear diferentes asociaciones y fundaciones (FEDER, Rare Diseases Europe (EURORDIS)…), para apoyar a grupos de pacientes afectados por las mismas enfermedades, donde encontrar información actualizada, contrastada y veraz sobre su afectación específica, algo que aporta valor y apoyo en su tratamiento[23].

Por otra parte, se han creado otro tipo de fundaciones que van dirigidas a los familiares de las personas que padecen estas ER como, por ejemplo, la Fundación Genzyme, entidad que ha facilitado un manual informativo de ER para estas familias[24].

5. CONCLUSIONES

1. Actualmente, la normativa dirigida a ER, así como a su diagnóstico, prevención y tratamiento, está poco definida, desarrollada y detallada, debido a la pésima implicación de las industrias farmacéuticas por el desarrollo de MH y el escaso apoyo estatal, que aun disponiendo de una posible aplicación terapéutica, no son desarrollados por su baja rentabilidad.

2. Debido al escaso apoyo estatal y la baja rentabilidad que genera el desarrollo de MH dirigidos a la atención de ER en la actualidad por parte de la industria farmacéutica, se precisa incentivar la inversión en la investigación, desarrollo y comercialización de dichos medicamentos para garantizar así su abastecimiento y acceso a la población diana.

3. Ante la escasa atención que se le da a las ER en el sistema de salud pública, la aparición de síntomas relativamente comunes puede ocultar la presencia de una patología específica y dar lugar a un juicio clínico erróneo, lo que retrasaría la intervención y el tratamiento de las mismas. Sin un diagnóstico certero es muy complicado tener un tratamiento eficaz, algo que viene determinado por el desconocimiento de la enfermedad, la falta de especialización clínica y la escasez de medicamentos efectivos, algo que se agudiza aún más en el ámbito de la pediatría.

4. La utilización de medicamentos que están dirigidos a otras patologías, puede dar lugar a la aparición de nuevos síntomas o agravar los ya conocidos.

5. Si bien sabemos que la existencia de medicamentos destinados a ER es escasa, en el ámbito pediátrico es ínfimo. Debido a que la gran parte de estas patologías aparecen antes de los 2 años de edad, al no haber un diagnóstico precoz y un tratamiento que incluya una medicación específica destinada para tratar estas enfermedades, se ve afectada la calidad de vida de estos niños/as, llegando incluso a aumentar el índice de mortalidad infantil en muchos de los caso

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Discapnet. Enfermedades [Internet]. Discapnet.es. 2016 [citado el 15 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.discapnet.es/areas-tematicas/salud/enfermedades
2. Comisión Europea. Dirección general de Sanidad y protección de los consumidores. Las enfermedades raras: un desafío para Europa [Internet]. Ec.europa.eu [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf
3. European Commission, official website [Internet]. Ec.europa.eu [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/index_en
4. Agencia Europea del Medicamento. Designación huérfana [Internet]. ema.europa.eu [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview
5. Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. Enfermedades-raras.org [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/index.php
6. Carbajal Rodríguez L. Enfermedades raras [Internet]. Actapediatrica.org.mx [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1057/862
7. EURORDIS. What is a rare disease ? [Internet]. Eurordis.org [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease
8. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. [Internet]. Scielo.isciii.es [citado el 18 de mayo de 2021]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002&lng=en&tlng=en
9. EURORDIS. Undiagnosed rare diseases [Internet]. Eurordis.org [citado el 20 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.eurordis.org/content/undiagnosed-rare-disease

10. Reglamento (CE) no 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos [Internet]. Boe.es [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2000-80074
11. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente [Internet]. Boe.es [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-19249&b=3&tn=1&p=20191206
12. 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 [Internet]. Boe.es [citado el 4 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf
13. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras [Internet]. Boe.es [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-14083
14. Fontanet Sacristán, J. M. y Torrent-Farnell, J. (2018). Medicamentos huérfanos. Arbor, 194 (789): a466 [Internet]. Arbor.revistas.csic.es [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2279/3238
15. Orphanet. ¿Qué es un medicamento huérfano? [Internet].Orpha.net [citado el 1 de junio de 2021]. Disponible en: http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/sobre-medicamentos-huérfanos/
16. European Commission. Orphan medicinal products [Internet]. Ec.europa.eu. 2016 [citado el 10 de junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en
17. Gail M. La EMA aprueba Evrysdi, un medicamento huérfano para tratar la atrofia muscular espinal [Internet]. Elglobal.es [citado el 11 de junio de 2021] https://elglobal.es/industria/la-ema-aprueba-evrysdi-un-medicamento-huerfano-para-tratar-la-atrofia-muscular-espinal/
18. González - Lamuño Leguina D. Una visión general sobre las enfermedades raras [Internet]. Pediatriaintegral.es [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en:

https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/una-vision-general-sobre-las-enfermedades-raras/

19. González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades raras en pediatría. An Sist Sanit Navar. 2008; 31:21–9 [Internet]. Scielo.isciii.es [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400003
20. Orphanet. El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Orphanet.net [citado el 17 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php
21. European Commission. Registro comunitario de medicamentos huérfanos [Internet]. ec.europa.eu [citado el 19 de junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a
22. Salom M, Vidal S, Miranda L. Aplicaciones de los bifosfonatos en la ortopedia infantil [Internet]. elsevier.es. 2011 [Citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-129-articulo-aplicaciones-bifosfonatos-ortopedia-infantil-S1888441511000208
23. March J. Enfermedades raras y su tratamiento [Internet]. Elfarmaceutico.es. 2011 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: http://elfarmaceutico.es/index.php/pocos-y-olvidados/item/919-enfermedades-raras-y-su-tratamiento
24. Baldellou Vázquez A. Fundación Genzyme. Las Enfermedades Raras. Manual informativo para familias [Internet].obser.enfermedades-raras.org [Citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://obser.enfermedades-raras.org/wp-content/uploads/2019/05/Las-Enfermedades-Raras-Manual-para-Familias.pdf