

# Enfermedades raras y medicamentos huérfanos

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Enfermedades raras: definición y aspectos generales**

### **III. Panorama de los medicamentos huérfanos**

### **IV. Los medicamentos huérfanos más innovadores del último lustro**

- Medicamentos basados en ARN pequeños de interferencia (siRNA)
- Nuevos medicamentos en atrofia muscular espinal
- Medicamentos basados en células CAR-T
- Medicamentos para terapia de reemplazo enzimático
- Otros medicamentos innovadores autorizados recientemente

### **V. El papel asistencial del farmacéutico**

### **VII. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades raras son aquellas cuya prevalencia no supera los 50 casos por cada 100 000 habitantes. Aunque considerando las cifras de manera individual se puede tener la percepción de que padecer una enfermedad rara es extremadamente improbable, se estima que existen entre 5000 y 8000 enfermedades raras, y esto que implica que su impacto global es elevado, afectando a alrededor de 30 millones de personas en la Unión Europea. La necesidad de generar conciencia a nivel social sobre la situación de las personas afectadas por las enfermedades raras motivó la instauración del **Día Mundial de las Enfermedades Raras**, celebrado el último día del mes de febrero.

Uno de los principales problemas en relación con las enfermedades raras es la ausencia de tratamientos disponibles. La baja prevalencia de los casos conlleva a su vez una baja rentabilidad para los productos farmacéuticos requeridos para tratarlas. Debido a esta situación, y en buena medida gracias a la presión ejercida por las asociaciones de pacientes, se han implementado en las últimas décadas distintas medidas a nivel europeo con el objetivo de favorecer la innovación y el desarrollo de nuevos tratamientos. Una de ellas es la designación como medicamento huérfano para aquellos fármacos destinados a la prevención, al diagnóstico o al tratamiento de una enfermedad rara que supongan una innovación y aporten un claro beneficio adicional respecto a las opciones terapéuticas existentes. Mediante esta designación, el laboratorio farmacéutico obtiene determinadas ventajas, como un periodo de exclusividad comercial de 10 años –o 12 si se autoriza el uso en población pediátrica–, la exención de abonar determinadas tasas y apoyo para la investigación durante los estudios clínicos.

A pesar de estas medidas, el acceso a los nuevos medicamentos huérfanos es un desafío que implica a las autoridades públicas y que afecta de lleno a los pacientes. Una de las principales reivindicaciones de las asociaciones de pacientes es la necesidad de agilizar los trámites que permiten que un medicamento se encuentre comercializado de manera efectiva, entre los que se encuentra la fijación del precio del producto. Así, desde que un nuevo medicamento huérfano es autorizado por la UE hasta que llega a comercializarse en España transcurren más de 600 días de media, lo que repercute de manera negativa en las posibilidades de tratamiento de los pacientes.

Con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre la realidad de las enfermedades raras en España y sobre la situación de los tratamientos disponibles, especialmente en cuanto respecta a aquellos que mayor innovación han supuesto en los últimos años, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se suma a la celebración de este día con la publicación de este informe, esperando que la reivindicación de un acceso más rápido a las innovaciones farmacéuticas sea pronto una realidad.

## INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS

El concepto de **enfermedad rara** (en adelante, ER) comprende un conjunto muy diverso de enfermedades que, consideradas individualmente, no afectan a más de 50 personas de cada 100 000 en la Unión Europea (UE). Sin embargo, consideradas de forma global, se estima que entre 5000 y 8000 enfermedades raras (en adelante, EERR) afectan a unos 30 millones de personas en la UE (CE, 2014). Debemos considerar también el concepto de **enfermedad ultra-rara** (o extremadamente rara), que es aquella que afecta como máximo a una persona por cada 50 000 habitantes en la UE. En otros países la definición de ER es similar, aunque puede variar ligeramente. Por ejemplo, en Estados Unidos se considera que una enfermedad es rara si afecta a menos de 200.000 personas en ese país, mientras que en Japón la prevalencia de una enfermedad rara será como máximo de 4 personas de cada 10.000.

Orphanet, un consorcio de alrededor de 40 países coordinado por el equipo francés del INSERM (*Institute National de la Santé et de la Recherche Médicale*), realiza actividades tales como la revisión sistemática de la literatura científica para proporcionar una estimación de la prevalencia de las enfermedades raras en Europa. En el último informe publicado (Orphanet, 2022) sobre estimación de la prevalencia de enfermedades raras en Europa, se recopilan datos de unas 800 enfermedades raras. Aquellas con una mayor prevalencia de acuerdo a este Informe se presentan en la **Tabla 1**. No obstante, como puede observarse, Orphanet incluye en su estimación algunas enfermedades con una prevalencia superior a 50 casos por cada 100.000 habitantes, por lo que no serían consideradas EERR en el sentido estricto de su definición.

**Tabla 1.** Listado de las 20 EERR más prevalentes de acuerdo a la estimación de Orphanet (2022).

Enfermedad o grupo de enfermedades	Prevalencia estimada (casos / 100.000 habitantes)
Síndrome de Down	97,7* BP
Anomalías del tubo neural	91,1* BP
Fisura labiopalatina	80,0 BP
Tumor de las glándulas endocrinas	64,0*

Paladar hendido	53,6* BP
Agenesia renal unilateral	50,0 BP
Neumonía por <i>P. aeruginosa</i>	50,0*
Síndrome 47,XYY	50,0* BP
Inienciafalia	50,0* BP
Lupus eritematoso cutáneo raro	50,0*
Ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes	50,0*
Cáncer de ovario	49,0*
Síndrome de Sjögren primario	49,0*
Leucemia linfocítica crónica de células B	48,0*
Hidrocefalia congénita	46,5* BP
Enterocolitis necrotizante	45,0
Preeclampsia	45,0*
Síndrome de Asherman	44,0*
Displasia renal	43,5* BP
Linfoma difuso de células B grandes	43,0*

Si no se especifica, las cifras son mundiales; el asterisco (\*) indica datos europeos; BP: prevalencia al nacimiento.

Algunas enfermedades raras han conseguido un cierto grado de notoriedad pública a pesar de tener una prevalencia estimada inferior a las anteriores, como es el caso de la esclerodermia (42,0), tetralogía de Fallot (34,0), policitemia vera (30,0), deficiencia de alfa-1 antitripsina (20,0) o la fibrosis quística (19,4).

En el extremo inferior del listado de Orphanet figuran como las enfermedades con menor prevalencia las siguientes: carcinoma de esófago tipo glándulas salivales (0,004 casos por cada 100.000 habitantes, o 4 casos por cada 100 millones de habitantes), carcinoma sólido pseudopapilar de páncreas (0,003), somatostatina (0,0025), cistoadenocarcinoma biliar (0,002) y tumor de células gigantes osteoclasticas de páncreas (0,001). Estas enfermedades serían consideradas, por tanto, ultra-raras.

En España, en 2015 se creó mediante el Real Decreto 1091/2015 el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR). En el año 2021, el Ministerio de Sanidad publicó el Informe ReeR, cuyos objetivos son proporcionar información epidemiológica sobre las EERR,

facilitar la gestión y evaluación de las políticas implementadas en el ámbito de las EERR y establecer ciertos indicadores que permitan comparar los datos entre distintas Comunidades Autónomas. Los datos del informe están calculados a 31 de diciembre de 2018 pero presentan la limitación de que únicamente se refieren a la prevalencia de 22 EERR seleccionadas. De entre ellas, las que presentaban mayor prevalencia en 2018 en nuestro país eran la distrofia miotónica de Steinert (5,9 casos por 100 000 habitantes), la hemofilia A (5,8), la fibrosis quística (5,4) y la esclerosis lateral amiotrófica o ELA (4,7).

La aprobación en 2009 de la **Estrategia Nacional de Enfermedades Raras (ENER)** supuso un hito en el ámbito de las políticas públicas relacionadas con las EERR en España. Esta Estrategia se actualizó en 2014, integrando el conocimiento y los datos disponibles hasta la fecha sobre estas patologías, con el objetivo de favorecer la mejora de los servicios prestados en el marco del Sistema Nacional de Salud (SNS) para los pacientes y sus familias. De este modo, la ENER de 2014 se estructura en torno a siete líneas estratégicas que abarcan el conjunto de aspectos requeridos en la atención y abordaje de estas enfermedades, desde las garantías de información hasta la investigación en terapias innovadoras y la formación del personal investigador, pasando por el diagnóstico precoz (MSSSI, 2014). En relación al diagnóstico, se estima que el tiempo medio para el diagnóstico de una ER es de alrededor de 5 años y que, durante este tiempo la mitad de los pacientes recibe al menos un diagnóstico incorrecto (Pi, 2018).

Debido precisamente a que la baja prevalencia de casos puede desembocar en la no existencia o escasez de recursos y personal especializado en un determinado país de la UE para abordar una ER concreta, dificultando así el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado, mediante distintas disposiciones legislativas europeas se han establecido procedimientos y estructuras que favorecen la coordinación entre los distintos Estados Miembros de la UE con el objetivo de garantizar la asistencia sanitaria de cualquier paciente. En este sentido, la Directiva 2011/24/UE sirve de apoyo para el establecimiento de las denominadas *Redes Europeas de Referencia*,

cuyos objetivos incluyen la promoción del conocimiento respecto al diagnóstico y el tratamiento de las EERR. En dicha Directiva, la CE conmina a los Estados Miembros a concienciar a los profesionales sanitarios respecto a las herramientas que tienen a su disposición para facilitar el diagnóstico correcto de las EERR, como Orphanet y las Redes Europeas. Asimismo, el Reglamento 883/2004 establece las condiciones para remitir a pacientes con enfermedades raras a otros Estados Miembros con el objetivo de acceder a posibilidades de diagnóstico y tratamiento que no estén disponibles en el Estado de afiliación del paciente.

En este particular contexto, en el que los pacientes afectados y sus familiares pueden sentirse desubicados ante la ausencia de otros casos cercanos con los que compartir experiencias y que sirvan de apoyo, y en el que muchas enfermedades pueden quedar invisibilizadas, las **asociaciones de pacientes** de EERR desempeñan una función especialmente importante, tanto a nivel internacional como a nivel nacional. Se pueden encontrar tanto asociaciones generalistas, como EURORDIS<sup>1</sup> a nivel europeo, NORD<sup>2</sup> en EE.UU. o FEDER<sup>3</sup> en España, como distintas asociaciones de pacientes específicas para una enfermedad o para un grupo de enfermedades. Estas asociaciones generan impacto en las instituciones y gobiernos con los objetivos de reclamar un mayor acceso y más rápido a tratamientos y de promover un marco legislativo en el que la investigación biomédica en estas patologías se vea favorecido. Pero, además, también sirven de espacio de encuentro y prestan servicios de utilidad para las personas afectadas, como la atención a las necesidades educativas o la orientación jurídica para el acceso a prestaciones.

También la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU), a través de sus Informes de acceso de los medicamentos huérfanos en España (el último de los cuales ha sido pre-

---

<sup>1</sup> Puede visitarse su página web en español: <https://www.eurordis.org/es/>

<sup>2</sup> Accesible en: <https://rarediseases.org/>

<sup>3</sup> Accesible en: <https://www.enfermedades-raras.org/>

sentado a principios de 2023), aporta recomendaciones de medidas que se pueden implementar, especialmente a nivel público, con el objetivo de favorecer el acceso a los tratamientos. Entre estas recomendaciones pode-

mos encontrar el aumento de los incentivos a la innovación y el apoyo a la transformación digital en este sector o la necesidad de implantar mecanismos de equidad en el acceso entre Comunidades Autónomas.

## PANORAMA DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

En la UE, de acuerdo al Reglamento 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, se considera **medicamento huérfano** (en adelante, MH) a aquel producto que se destine al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o implique una situación de incapacidad crónica y que afecte a más de 5 de cada 10 000 personas en la UE o bien que tal producto requiera de incentivos por ser improbable su comercialización como consecuencia de la previsión de una baja rentabilidad económica. Para que un medicamento pueda ser designado como huérfano es un requisito necesario que no exista ningún método satisfactorio autorizado en la UE de diagnóstico, prevención o tratamiento para la misma afección o, de existir, el nuevo producto deberá aportar un beneficio adicional considerable para quienes padecen dicha afección. Según esta definición, se deben tener en cuenta dos consideraciones: en primer lugar, que no todos los medicamentos destinados al tratamiento de las EERR son necesariamente MMHH y, además, que un MH puede tener tal designación y tratar enfermedades o afecciones no clasificables como EERR (aunque sí es habitual que la mayoría de los MMHH se destinen al tratamiento de EERR).

Para obtener una designación como MH el laboratorio farmacéutico interesado deberá presentar una solicitud a la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, EMA), que será evaluada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP, por sus siglas en inglés) de dicha agencia reguladora. Si el COMP considera que la solicitud satisface los requisitos establecidos para ser declarado como huérfano, emitirá una opinión positiva que, aunque no es vinculante, generalmente sirve de base para la posterior aprobación de dicha designación por parte de la Comisión Europea. La

mayor parte de las solicitudes realizadas reciben una evaluación positiva por parte del COMP (**Tabla 2**), aunque también se observa una alta proporción de retiradas por parte del solicitante, probablemente al entender que la designación será rechazada en caso de no cumplir los requisitos.

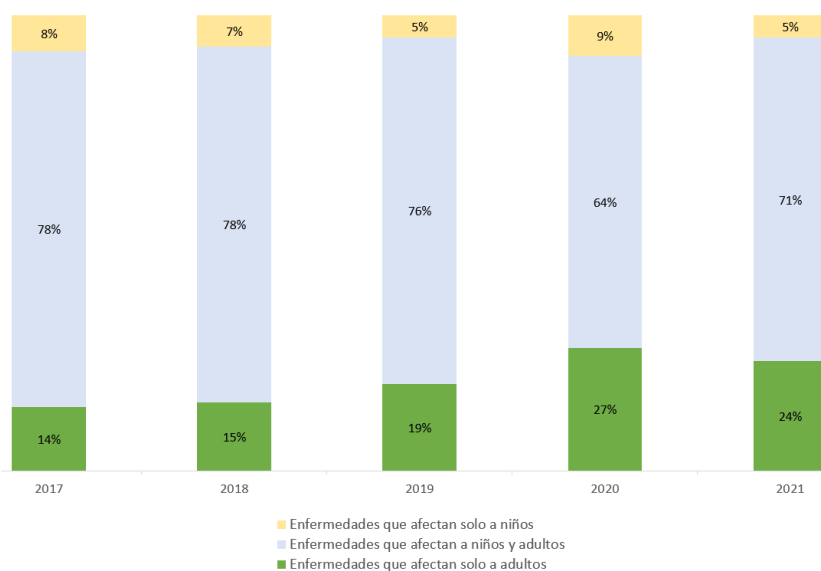
El medicamento que sea declarado huérfano se inscribirá en un registro comunitario de MMHH y esta inscripción podrá cancelarse a petición del laboratorio, al final del periodo de exclusividad comercial o cuando se compruebe que el medicamento ha dejado de cumplir los criterios establecidos en el Reglamento 141/2000 anteriormente descritos. La autorización de comercialización de los MMHH está sujeta obligatoriamente al procedimiento centralizado (a nivel de la UE), pero la designación como MH no garantiza que el producto finalmente vaya a ser autorizado una vez analizados los resultados de eficacia, seguridad y calidad procedentes de los ensayos clínicos. Esta evaluación corresponde a otro comité de la EMA, el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) que, de manera similar al COMP, podrá emitir una opinión positiva o negativa en base a los datos presentados y que permitirá a la Comisión Europea tomar una decisión final sobre la autorización del medicamento a nivel comunitario.

De acuerdo a los datos de la EMA (2022), la mayor parte de las designaciones como MH se realizó para productos destinados al tratamiento de enfermedades que afectan tanto a niños como a adultos (**Figura 1**), en aproximadamente un 80-90% de los casos con una prevalencia inferior a 30 casos por cada 100 000 habitantes (**Figura 2**).

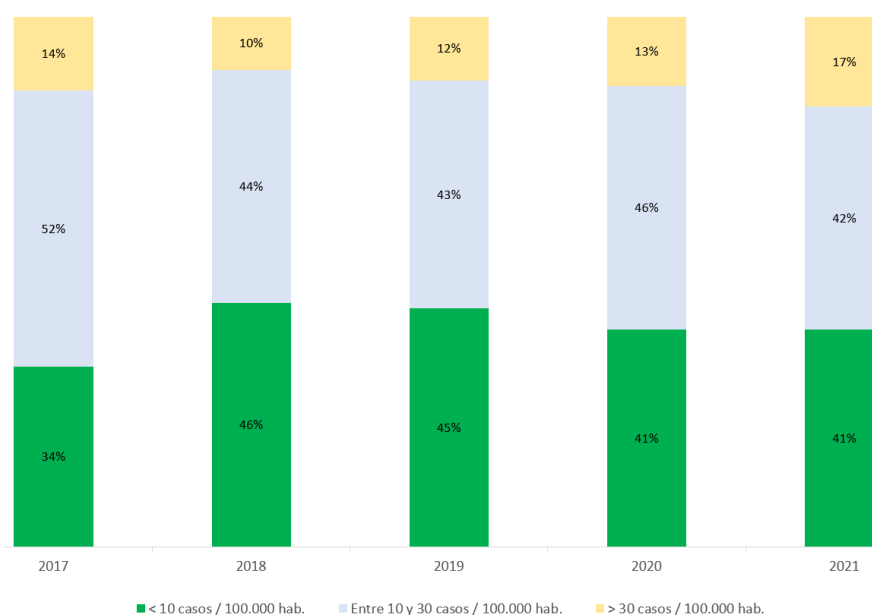
**Tabla 2.** Resumen del resultado de las solicitudes de designación como medicamento huérfano en el periodo 2000-21. Tomada de (EMA, 2022).

	2000-2005	2005-2010	2010-2015	2015-2025	2021	Total
<b>Solicitudes</b>	548	686	1151	1293	251	3929
<b>Opinión positiva del COMP</b>	348	500	759	790	175	2572
<b>Designación por CE</b>	343	485	768	786	170	2552
<b>Rechazo por CE</b>	8	6	9	12	1	36
<b>Retirada de la solicitud</b>	150	144	313	456	69	1132

CE: Comisión Europea.

**Figura 1.** Designaciones de MMHH en la UE. Tomada de (EMA, 2022).





**Figura 2.** Proporción de medicamentos designados como huérfanos en función de la prevalencia de la condición a la que se destinan. Tomada de (EMA, 2022).

El principal objetivo de la designación como MH es el **incentivo económico** para la comercialización de unos productos cuyo proceso de desarrollo y comercialización pueda no resultar rentable para los laboratorios farmacéuticos debido a la baja prevalencia de las enfermedades o condiciones a las que se destinan. De hecho, la mayor parte de las EERR tiene un origen genético identificado y su abordaje implica la necesidad de utilizar complejos y costosos procedimientos de fabricación de medicamentos. De acuerdo con los datos de Ministerio de Sanidad (MS) el precio medio de las presentaciones de MMHH es más de 3000 veces superior al de los medicamentos no huérfanos (MS, 2022). Esto implica un gran esfuerzo económico para el sistema sanitario, y el gasto en MMHH a través de hospitales y oficinas de farmacia se situó en 2021 en alrededor de los 1.000 millones de euros, suponiendo aproximadamente un 5% del total de gasto en medicamentos (**Figura 3**).

Al margen de coste económico, los datos presentados por la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultra-huérfanos<sup>4</sup> (AELMHU, 2022) sobre la realiza-

ción de ensayos clínicos con MMHH en España son esperanzadores, pues muestran un crecimiento del 65% de los ensayos autorizados entre 2017 y 2021, con un incremento del 38% del número de pacientes que participan en ellos.

Una vez que el MH haya sido evaluado y finalmente autorizado, todavía tendrá que someterse a trámites administrativos a nivel nacional mediante los cuales se fijará el precio de comercialización y se decidirá respecto a su inclusión en la prestación farmacéutica del SNS, lo que supone que quede financiado con cargo a fondos públicos. En España, esta evaluación se produce en la práctica totalidad de casos con carácter previo a la comercialización del medicamento, lo cual puede retrasar su puesta en el mercado. De hecho, se estima que, desde la autorización comunitaria de un MH hasta la comercialización, en España transcurren de media casi 700 días, según datos de un informe de la patronal EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*, 2022), que analizó la disponibilidad de los medicamentos autorizados a nivel de la UE. Sin embargo, los datos del Ministerio de Sanidad (MS, 2022) apuntan a que, de media, transcurren 288 días desde que la CE autoriza un MH hasta que el labora-

<sup>4</sup> Del mismo modo que podemos establecer una diferencia entre enfermedades raras y ultra-raras, podemos distinguir medicamentos huérfanos y ultra-huérfanos, que serían aquellos destinados al

diagnóstico, prevención o tratamiento de las enfermedades ultra-raras.



torio titular de la autorización de comercialización (TAC) solicita su comercialización en España y presenta la primera oferta al SNS para su estudio de financiación y precio y, desde esta presentación hasta su resolución, transcurre un tiempo medio de 321 días, por lo que el tiempo medio total estaría alrededor de los 610 días. De acuerdo al informe de EFPIA, nuestro país se encuentra ligeramente

por encima de la media europea en cuanto a disponibilidad de MMHH, entendida ésta como la posibilidad de que el medicamento sea prescrito de forma efectiva (44% vs. 37%). Sin embargo, este dato se encuentra muy lejos del de determinados países de nuestro entorno, como Alemania (95%), Italia (75%) o Francia (72%).

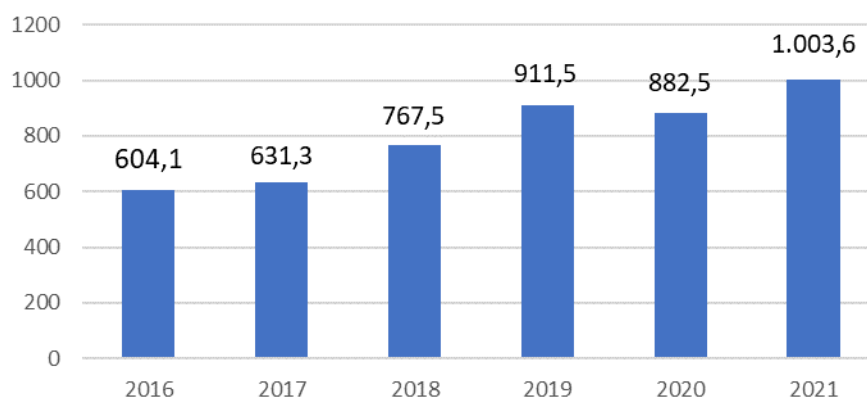


Figura 3. Evolución por años del consumo de MMHH en PVL (millones de €). Tomada de (MS, 2022).

La falta de disponibilidad en España de un determinado medicamento puede ser hasta cierto punto aliviada gracias a lo dispuesto en el RD 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, que establece la posibilidad de acceder a medicamentos no autorizados o comercializados en España pero sí en otros países, con carácter excepcional, siempre que no exista en España una opción alternativa y adecuada para el tratamiento de un paciente. En el caso de las EERR, esta solicitud generalmente se encauzará a través del procedimiento para el acceso individualizado, que implica la solicitud del medicamento para un único paciente a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Otra posibilidad, también prevista en el mencionado RD 1015/2009, es el acceso a medicamentos todavía no autorizados pero que ya hayan iniciado los trámites para conseguir esta autorización comunitaria o bien que se encuentren en estudio en ensayos clínicos (uso compasivo).

Otra posible vía que permite aligerar los trámites administrativos y la llegada efectiva de los MMHH al mercado farmacéutico es el procedimiento *fast track*, ideado por la EMA para medicamentos que permiten cubrir una laguna terapéutica o que suponen un gran avance respecto a las alternativas disponibles. Mediante este procedimiento se establece una evaluación más rápida para los medicamentos que cumplan estos requisitos y también permite conceder una autorización de comercialización antes de disponer de datos clínicos completos (a expensas de obtenerlos en un futuro), aunque el balance beneficio riesgo deberá ser positivo en esa evaluación provisional.

Aunque puede ocurrir que el titular de autorización de comercialización de un MH decida comercializar el medicamento únicamente en determinados países de la UE, de los 131 MMHH autorizados por la CE hasta 2021 (y que mantienen tal designación), el 85% (111) se encontraban registrados en España (MS, 2022), indicativo del interés por parte de los laboratorios titulares por comercializar el medicamento en nuestro país. De ellos, el

51,4% (57) se encontraban financiados, el 26,1% no estaban financiados y sobre el 22,5% se estaba estudiando su financiación.

La mayor parte de los MMHH comercializados en España se encuadran en los grupos terapéuticos L, de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (37%), o A, de tracto alimentario y metabolismo (22%), de la clasificación ATC. Sin embargo, entre aquellos que se encuentran financiados, los datos del Informe de acceso a los MMHH de AELMHU (2023) muestran que en el año 2022, el 34% estaban indicados en enfermedades oncológicas, mientras que el otro 66% se reparte de igual forma en el resto de áreas terapéuticas (metabólicos, hematológicos, cardiovasculares, antiinfecciosos, preparados hormonales e inmunomoduladores). De acuerdo a los datos de este informe, el número de MMHH con código nacional asignado pero que se encuentran sin financiar asciende hasta 60 si se considera el periodo desde 2011, de los cuales 17 (28%) obtuvieron el CN en el año 2022, 33 (55%) entre 2017 y 2021 y 10 (17%) entre 2011 y 2016.

Como puede observarse en la **Tabla 3**, desde 2017 un total de 101 medicamentos huérfanos han recibido la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea.

**Tabla 3.** Listado de medicamentos huérfanos autorizados en la UE en el periodo 2017-2022, ordenados de más reciente a más antiguo.

Medicamento®	Principio activo	Laboratorio	Autorización	Indicación
<b>Ebvallo</b>	Tabelecleucel	Atara Biotherapeutics	16/12/2022	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante por virus Epstein-Barr
<b>Livmarli</b>	Maralixibat	Mirum Pharmaceuticals	09/12/2022	Prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille
<b>Mycapssa</b>	Octreótida acetato	Amryt Pharmaceuticals	02/12/2022	Acromegalia en adultos
<b>Enjaymo</b>	Sutimlimab	Genzyme Europe	15/11/2022	Anemia hemolítica en pacientes con enfermedad de aglutinina
<b>Pyrukynd</b>	Mitapivat	Agios Netherlands	09/11/2022	Deficiencia de piruvato cinasa
<b>Livtency</b>	Maribavir	Takeda	09/11/2022	Infección por citomegalovirus
<b>Amvuttra</b>	Vutrisirán sódico	Alnylam Netherlands	15/09/2022	Polineuropatía en pacientes con amiloidosis hereditaria por trans-tiretina
<b>Nulibry</b>	Fosdenopterina hidrobromuro	Comharsa Life Sciences Ltd.	15/09/2022	Deficiencia de cofactor de molibdeno tipo A
<b>Scemblix</b>	Asciminib hidrocloreuro	Novartis	25/08/2022	Leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo
<b>Roctavian</b>	Valoctocogene roxaparvovec	BioMarin Int. Ltd.	24/08/2022	Hemofilia A
<b>Vyvgart</b>	Efgartigimod alfa	Argenx	10/08/2022	Miastenia gravis
<b>Zokinvy</b>	Lonafarnib	EigerBio Europe Limited	18/07/2022	Síndromes de progeria de Hutchinson-Gilford o asociados a ciertas mutaciones de LMNA o ZMPSTE24
<b>Upstaza</b>	Eladocagén exuparvovec	PTC Therapeutics Int. Ltd.	18/07/2022	Deficiencia de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos
<b>Kinpeygo</b>	Budesonida	Calliditas Therapeutics AB	15/07/2022	Nefropatía primaria por inmunoglobulina A
<b>Xenpozyme</b>	Olipudasa alfa	Genzyme Europe BV	24/06/2022	Deficiencia de esfingomielinasa alfa
<b>Filsuvez</b>	Extracto seco de corteza de abedul	Amryt Pharmaceuticals	21/06/2022	Epidermolisis bullosa
<b>Carvykty</b>	Ciltacabtagén autoleucel	Janssen-Cilag	25/05/2022	Mieloma múltiple refractario o en recaída
<b>Kimtrak</b>	Tebentafusp	Immunocore Ireland	01/04/2022	Melanoma uveal irrecusable o metastásico HLA-A*02:01 +
<b>Oxbryta</b>	Voxelotor	Global Blood Ther.	14/02/2022	Anemia hemolítica de células falciformes
<b>Ngenla</b>	Somatrogon	Pfizer	14/02/2022	Trastornos del crecimiento por déficit de hormona de crecimiento
<b>Voraxaze</b>	Glucarpidasa	SERB SAS	11/01/2022	Reducción de la toxicidad plasmática de metotrexato
<b>Tavneos</b>	Avacopan	Vifor Fresenius Medical Care	11/01/2022	Poliangitis microscópica y poliangitis con granulomatosis activa
<b>Lonapegsomatropin Ascendis Pharma</b>	Lonapegsomatropina	Ascendis Pharma	11/01/2022	Secreción endógena insuficiente de hormona del crecimiento en niños de 3-18 años
<b>Aspaveli</b>	Pegcetacoplan	Swedish Orphan Biovitrum AB	13/12/2021	Hemoglobinuria nocturna paroxística en pacientes anémicos refractarios a un tratamiento con inhibidor de C5
<b>Artesunate Amivas</b>	Artesunato	Amivas Ireland	22/11/2021	Malaria grave

<b>Qinlock</b>	Ripretinib	Deciphera Pharmaceuticals BV	18/11/2021	Tumores gastrointestinales estromales avanzados y refractarios
<b>Voxzogo</b>	Vosoritida	BioMarin International Limited	26/08/2021	Acondroplasia con epífisis abiertas en pacientes de 2 años y mayores
<b>Minjuvi</b>	Tafasitamab	Incyte Biosciences	26/08/2021	Linfoma difuso de linfocitos B grandes
<b>Abecma</b>	Idecabtagén vicleucel	Celgene	18/08/2021	Mieloma múltiple en recaída y refractario
<b>Imcivree</b>	Setmeanotida	Rhythm Pharmaceuticals	16/07/2021	Obesidad
<b>Skysona</b>	Elivaldogén autotemcel	Bluebird Bio	16/07/2021	Adrenoleucodistrofia cerebral inicial
<b>Bylvay</b>	Odevixibat	Albireo	16/07/2021	Colestasis intrahepática familiar progresiva
<b>Enspryng</b>	Satralizumab	Roche	24/06/2021	Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica en pacientes con anticuerpos positivos IgG frente a la acuaporina-4
<b>Sogroya</b>	Somapacitan	Novo Nordisk	31/03/2021	Deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos
<b>Pemazyre</b>	Pemigatinib	Incyte Biosciences	26/03/2021	Colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico
<b>Evrysdi</b>	Risdiplam	Roche	26/03/2021	Atrofia muscular espinal
<b>Lumoxiti</b>	Moxetumomab pasudotox	AstraZeneca	08/02/2021	Leucemia de células pilosas en recaída o refractariedad
<b>Inrebic</b>	Fedratinib	Celgene	08/02/2021	Esplenomegalia o sus síntomas en adultos con mielofibrosis primaria
<b>Elzonris</b>	Tagraxofusp	Stemline Therapeutics	07/01/2021	Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas
<b>Fintepla</b>	Fenfluramina	Zogenix ROI Limited	18/12/2020	Convulsiones asociadas al síndrome de Dravet
<b>Libmeldy</b>	Células CD34+ autólogas y enriquecidas con células madre hematopoyéticas y progenitoras transducidas para expresar el gen de la arilsulfatasa A humana	Orchard Therapeutics	17/12/2020	Leucodistrofia metacromática con mutaciones bialélicas del gen de la arilsulfatasa A (ARSA)
<b>Tecartus</b>	Células T autólogas periféricas CD3+ transducidas para expresar un CAR anti-CD19	Kite Pharma	14/12/2020	Linfoma de células del manto refractario o en recaída
<b>Oxlumo</b>	Lumasirán	Alnylam Netherlands	19/11/2020	Hiperoxaluria primaria tipo 1
<b>Obiltoxaximab SFL</b>	Obiltoxaximab	SFL Pharmaceuticals Deutschland	18/11/2020	Ántrax por inhalación de Bacillus anthracis
<b>Adakveo</b>	Crizanlizumab	Novartis	28/10/2020	Crisis veno-oclusivas recurrentes en anemia de células falciformes
<b>Arikayce liposomal</b>	Amikacina sulfato	Insmed Netherlands	27/10/2020	Infecciones pulmonares no tuberculosas por Mycobacterium avium Complex (MAC)
<b>Ayvakyt</b>	Avapritinib	Blueprint Medicines	24/09/2020	Tumores estromales gastrointestinales metastásicos o inoperables
<b>Blenrep</b>	Belantamab mafodotina	GSK	25/08/2020	Mieloma múltiple refractario
<b>Idefirix</b>	Imlifidasa	Hansa Biopharma AB	25/08/2020	Desensibilización en pacientes altamente sensibilizados trasplantados de riñón
<b>Kaftrio</b>	Elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor	Vertex Pharm.	21/08/2020	Fibrosis quística
<b>Pretomanid FGK</b>	Pretomanid	FGK Repres. Serv.	31/07/2020	Tuberculosis multirresistente

<b>Hepcludex</b>	Buvelirtida	MYR GmbH	31/07/2020	Infección por el virus de la hepatitis D
<b>Daurismo</b>	Glasdegib	Pfizer	26/06/2020	Leucemia mieloide aguda
<b>Reblozyl</b>	Luspatercept	Celgene	25/06/2020	Anemia en adultos con síndromes mielodisplásicos o beta-talasemia
<b>Zolgensma</b>	Onasemnogén abeparvovec	AveXis	18/05/2020	Atrofia muscular espinal 5q
<b>Trepulmix</b>	Treprostinilo	SciPharm Sàrl	03/04/2020	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
<b>Givlaari</b>	Givosiran	Alnylam Netherlands	02/03/2020	Porfiria hepática aguda
<b>Polivy</b>	Polatuzumab vedotina	Roche	16/01/2020	Linfoma difuso de células grandes B refractario o recurrente
<b>Isturisa</b>	Osilodrostat	Novartis	09/01/2020	Síndrome de Cushing
<b>Xospata</b>	Gilteritinib	Astellas Pharma	24/10/2019	Leucemia mieloide aguda con mutación de FLT3
<b>Epidyolex</b>	Cannabidiol	GW Pharma	19/09/2019	Epilepsia asociada a los síndromes de Lennox-Gastaut o al de Dravet
<b>Zynteglo</b>	Células CD34+ autólogas y células madre hematopoyéticas transfectadas con el gen beta-A-T87Q-globina	Bluebird Bio	29/05/2019	Beta-talasemia
<b>Palynziq</b>	Pegvaliasa	Biomarin Int.	03/05/2019	Fenilcetonuria
<b>Waylivra</b>	Volanesorsén	Akcea Therapeutics	03/05/2019	Síndrome de quilomicronemia familiar (hiperlipoproteinemia tipo I)
<b>Namuscla</b>	Mexiletina	Lupin	18/12/2018	Miotonía no distrófica
<b>Takhzyro</b>	Lanadelumab	Shire	22/11/2018	Angioedema hereditario
<b>Symkevi</b>	Tezacaftor/Ivacaftor	Vertex	31/10/2018	Mucoviscidosis (Fibrosis quística)
<b>Poteligeo</b>	Mogamulizimab	Kyowa Kirin	20/09/2018	Micosis fungoide, síndrome de Sézary
<b>Luxturna</b>	Voretigén neparvovec	Spark	20/09/2018	Distrofia retiniana
<b>Cablivi</b>	Caplacizumab	Ablynx	31/08/2018	Púrpura trombótica trombocitopénica
<b>Onpattro</b>	Patisirán	Alnylam	27/08/2018	Amiloidosis hereditaria
<b>Vyxeos</b>	Daunorubicina/Citarabina	Jazz Pharmaceuticals	23/08/2018	Leucemia mieloide aguda
<b>Yescarta</b>	Axicabtagén	Kite	23/08/2018	Linfoma de células B grandes, linfoma folicular
<b>Kymriah</b>	Tisangenlecleucel	Novartis	23/08/2018	Linfoma de células B grandes, leucemia/linfoma linfoblástico
<b>Mepsevii</b>	Vestronidasa alfa	Ultragenyx	23/08/2018	Mucopolisacaridosis VII
<b>Myalepta</b>	Metreleptina	Aegerion	30/07/2018	Lipodistrofia familiar
<b>Verkazia</b>	Ciclosporina	Santen	06/07/2018	Conjuntivitis, queratitis
<b>Tegsedi</b>	Inotersen	Ionis	06/07/2018	Amiloidosis
<b>Rubraca</b>	Rubacarib	Clovis Oncology	24/05/2018	Cáncer de ovario
<b>Amglicia</b>	Glibenclamida	Ammtek	14/05/2018	Diabetes neonatal
<b>Mylotarg</b>	Gemtuzumab ozogamicina	Pfizer	19/04/2018	Leucemia mieloide aguda
<b>Alofisel</b>	Darvadstrocel	Tigenix	23/03/2018	Fístula rectal
<b>Lamzede</b>	Velmanasa alfa	Chiesi	23/03/2018	Alfa mannosidosis
<b>Crysvita</b>	Burosumab	Kyowa Kirin	19/02/2018	Hipofosfatemia
<b>Jorveza</b>	Budesonida	Falk	08/01/2018	Esofagitis eosinofílica

<b>Prevymis</b>	Letermovir	Merck Sharp Dohme	08/01/2018	Infección por citomegalovirus (CMV)
<b>Zejula</b>	Niraparib	Tesaro	16/11/2017	Neoplasias peritoneales
<b>Lutathera</b>	Lutecio (177Lu), oxodotroétida	Advanced Accelerator Applications	26/09/2017	Tumores neuroendocrinos gastropancreáticos positivos para el receptor de somastatina
<b>Xermelo</b>	Telopristat	Ipsen	18/09/2017	Tumor carcinoide y tumores neuroendocrinos
<b>Bavencio</b>	Avelumab	Merck Serono	18/09/2017	Carcinoma de células de Merkel
<b>Rydapt</b>	Midostaurina	Novartis	18/09/2017	Leucemia mieloide aguda
<b>Oxervate</b>	Factor de Crecimiento Nervioso (NGF)	Dompe	06/07/2017	Queratitis
<b>Besponsa</b>	Inotuzumab ozogamicina	Pfizer	29/06/2017	Linfoma/Leucemia linfoblástica
	Brineura Cerliponasa alfa	BioMarin	30/05/2017	Lipofuscinosis ceroide neuronal infantil tipo 2
<b>Spinraza</b>	Nusinersen	Biogen Idec	30/05/2017	Atrofia muscular espinal
<b>Dinutuximab beta Apeiron</b>	Dinutuximab beta	Apeiron	08/05/2017	Neuroblastoma
<b>Natpar</b>	Hormona paratioridea	Shire	24/04/2017	Hipoparatiroidismo
<b>Quenodesoxicólico Acido Sigma Tau</b>	Ácido quenodesoxicólico	Sigma Tau	10/04/2017	Xantomatosis cerebrotendinosa
<b>Ledoga</b>	Clormetina	Actelion	03/03/2017	Linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide
<b>Cystadrops</b>	Mercaptamina	Orphan Europe	19/01/2017	Cistinosis (depósitos corneales)

## LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS MÁS INNOVADORES DEL ÚLTIMO LUSTRO

A continuación, se exponen las principales características farmacoclinicas de los medicamentos que, según su evaluación publicada con anterioridad en Panorama Actual del Medicamento, han supuesto un mayor grado de progreso farmacoterapéutico en el campo de las enfermedades raras. Dicha evaluación se realizó coincidiendo con la primera comercialización del principio activo en España y en base a la evidencia disponible en ese momento. Se ha considerado el periodo 2017-2022 para mostrar una visión global y actualizada de los MMHH en nuestro país.

### Medicamentos basados en ARN pequeños de interferencia (siRNA)

#### Patisirán (Onpattro®)

Patisirán fue el primer ARN de interferencia autorizado en Europa (**Figura 4**): un ARN bicatenario pequeño formulado en nanopartículas lipídicas que se une específicamente a una secuencia conservada en la región 3'-UTR del ARNm de la TTR, también tanto en su forma mutante como salvaje, y a través de la interferencia de ARN y con mediación de la endonucleasa argonauta-2, produce la degradación catalítica de dicho ARNm. En consecuencia, inhibe la síntesis hepática y la secreción a sangre de la proteína TTR, reduciendo de forma sustancial sus niveles séricos circulantes, lo que se traduce en una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía. Fue autorizado en 2018 para el tratamiento de la polineuropatía en estadios 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar (o hereditaria) por transtiretina (ATTRh). Se administra por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.

La superioridad de patisirán frente a placebo para frenar la lesión nerviosa progresiva fue demostrada en un ensayo pivotal de fase 3 (N= 225), doble ciego y aleatorizado. Tras 18

meses, el fármaco redujo una media de 6 puntos la puntuación de mNIS+7 (diferencia de 34 puntos respecto a placebo), indicando una ligera mejoría de los pacientes, significativa desde el 9º mes de tratamiento; también indujo una modesta mejora de su calidad de vida (diferencia de 21 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN a favor de patisirán). Adicionalmente, las variables secundarias respaldaron el beneficio aportado por el fármaco sobre la fuerza motora, el estado nutricional o la velocidad de la marcha; una eficacia que se mostraba consistente entre subgrupos de pacientes e independiente de factores como el tipo de mutación, gravedad del paciente, tratamiento previo o presencia de cardiopatía.

El perfil toxicológico a corto-medio plazo es clínicamente manejable, siendo la mayoría de eventos adversos leves-moderados y autolimitados. Los eventos adversos más comunes relacionados con el fármaco son: edema periférico (30%) y reacciones relacionadas con la perfusión (19%), como dolor de espalda, rubefacción, dolor abdominal o náuseas.

El medicamento se encuentra comercializado en España desde el año 2020 y desde entonces se han publicado resultados de seguridad y eficacia a largo plazo (Adams *et al.*, 2021). En un estudio abierto de extensión y controlado se evaluó a pacientes que previamente habían participado en el ensayo pivotal (N= 211). Tras un seguimiento de 12 meses, se observó un beneficio sostenido en la puntuación de mNIS+7, con una reducción mediana de 4 puntos respecto al estudio pivotal. Los eventos adversos se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de placebo, mientras que los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron aquellos relacionados con la infusión, de intensidad leve o moderada. Todavía se requiere de un seguimiento a más largo plazo que permita evaluar de manera más completa la eficacia y la seguridad del fármaco, pero los datos de este estudio indi-



can un beneficio sostenido que se traduce en una mayor calidad de vida para los pacientes

afectados por amiloidosis hereditaria por transtiretina.

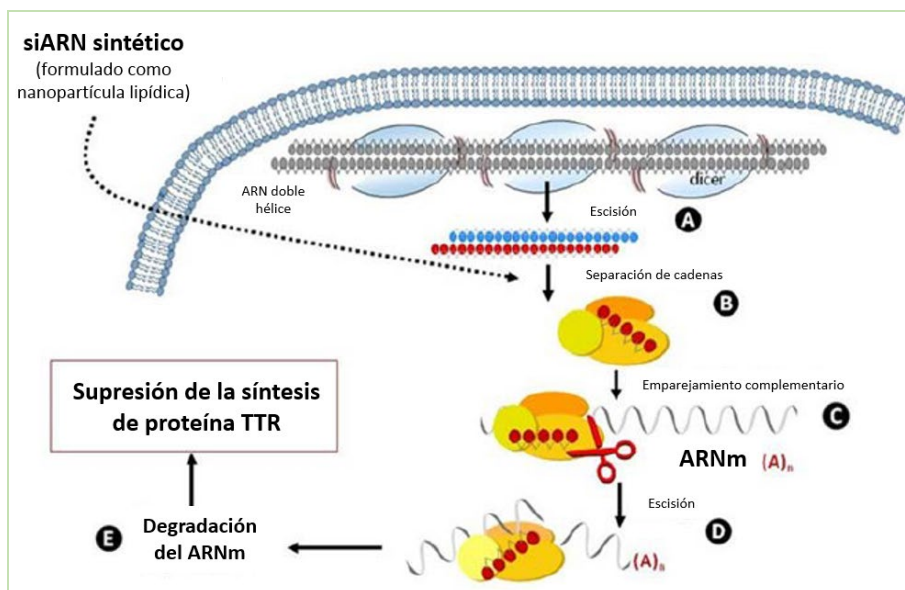


Figura 4. Mecanismo de acción de patisirán, basado en la interferencia con el ARN.

### Givosirán (Givlaari®)

Givosirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (siRNA) bicatenario diseñado para ser captado selectivamente por el hígado a través del receptor de asialoglicoproteína. Una vez dentro de los hepatocitos se une específicamente al ARNm precursor de la enzima ácido aminolevulínico sintasa tipo 1 (ALAS1) y causa su degradación catalítica por el proceso de interferencia del ARN. Ello resulta en una reducción –normalización– de los niveles de ARNm hepático para ALAS1, que finalmente se traduce en una menor síntesis proteica y disminución de los niveles plasmáticos y urinarios de ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), intermediarios neurotóxicos de la síntesis del hemo cuya acumulación en distintos tejidos constituye la base patológica de las porfirias. En base a ello, el medicamento fue autorizado en 2020 para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

En un único estudio pivotal de fase 3 (N= 94), doble ciego y controlado por placebo, el tratamiento con givosirán produjo una disminución, respecto a placebo, del 73-74% (3,2 vs.

12,5 eventos/año;  $p < 0,001$ ) en la tasa anualizada de crisis de porfiria en pacientes con PHA (particularmente probado en el subtipo de porfiria aguda intermitente), con efecto notable sobre cada uno de los componentes de dicha variable combinada. Además, el fármaco redujo en un 86-91% los niveles en orina de ALA y PBG y disminuyó en un 77% el uso de hemina, permitiendo que más de la mitad no requiriera ninguna infusión (54% vs. 23% con placebo); su mayor eficacia sobre la reducción de los niveles de dolor reportados por los pacientes y sobre la puntuación del componente físico del cuestionario validado SF-12 respaldaron el beneficio clínico, que fue consistente en todos los subgrupos de pacientes evaluados y apreciable desde el primer mes de tratamiento. En cuanto a la seguridad, se puede considerar que el perfil de givosirán es aceptable, teniendo en cuenta el limitado tamaño de los datos disponibles. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en el grupo de givosirán fueron reacciones en el lugar de inyección (25% vs. 0%), náuseas (27% vs. 11%), fatiga (10% vs. 4%), enfermedad renal crónica y elevación de ALT (8% vs. 2%), pero la mayoría fueron de intensidad leve-moderada y autolimitados en duración. En pacientes con graves alteracio-

nes hepáticas o renales previas no se dispone evidencia, por lo que es necesario analizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y programar un seguimiento estrecho para detectar alteraciones hepáticas y renales.

Dado que más allá del manejo sintomático no existe ningún tratamiento autorizado para el tratamiento específico de los pacientes y que el uso *off label* de hemina por vía intravenosa tiene importantes inconvenientes, los resultados clínicos de givosirán mostraron un beneficio clínico relevante, postulándose como una opción de tratamiento preferente en pacientes con PHA a partir de 12 años de edad.

En España fue comercializado en 2021 y desde la autorización se han publicado datos actualizados del estudio de fase 3 tras 24 meses de seguimiento (Ventura *et al.*, 2022), que son similares a los del estudio pivotal y confirman la eficacia y la seguridad de la administración a largo plazo de givosirán. Aproximadamente el 80% de los 94 pacientes no sufrieron ninguna crisis aguda en este periodo y el tratamiento también se asoció a una disminución del uso terapéutico de hemina, de modo que el 68% de los pacientes no requirió ninguna infusión. De este modo, givosirán aporta un claro beneficio en la expectativa y la calidad de vida de los pacientes con porfiria hepática aguda.

### Lumasirán (Oxlumo®)

Lumasirán es un nuevo ARN pequeño de interferencia bicatenario que se dirige específicamente a los hepatocitos, donde se une al ARNm del gen HAO1 codificante para la enzima hidroxilasa oxidasa 1 o glicolato oxidasa y promueve su degradación mediante el proceso de interferencia del ARN. Por tanto, reduce los niveles de síntesis de esa proteína y provoca una disminución de la cantidad de glioxilato disponible: este es un sustrato de la producción de oxalato, de modo que también reduce los niveles de oxalato en orina y en plasma. El medicamento fue autorizado en 2020 para el tratamiento por vía subcutánea de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (HP-1) en todos los grupos de edad.

En un estudio pivotal (N= 39) con pacientes de > 6 años y función renal relativamente conservada, el tratamiento con lumasirán durante 6 meses fue superior a placebo en la tasa de reducción significativa de los niveles urinarios promedio de oxalato (65% vs. 12%). Así, el 52% y 84% de los pacientes tratados con lumasirán consiguieron niveles de oxalato en orina normales o próximos a la normalidad, respectivamente. El tratamiento se relacionó, además, con una reducción del 40% en los niveles de oxalato en plasma, que apenas cambiaron con placebo. Los resultados de un segundo estudio de fase 3 con pacientes pediátricos de < 6 años (N= 18) respaldaron esos hallazgos, pues el tratamiento abierto durante 6 meses con lumasirán redujo el cociente oxalato:creatinina en orina un promedio del 72% respecto al nivel basal, y la mitad de los pacientes alcanzó un valor casi normal; además, también se vio un descenso del 32% en el nivel plasmático de oxalato, con estabilidad en la funcionalidad renal durante ese periodo. En términos de seguridad, se trata de un fármaco bien tolerado cuyo perfil toxicológico, similar en adultos y en niños, se caracteriza por la incidencia de eventos adversos (42% vs. 8% con placebo) leves-moderados que no conllevan una tasa reseñable de interrupciones: las reacciones adversas más frecuentes son las del sitio de inyección (25%, sobre todo eritema, dolor y prurito transitorios) y el dolor abdominal (15%).

Comercializado en España desde julio de 2022, todavía no se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo. Sí se han presentado los resultados de un nuevo estudio de fase 3 abierto y de un solo brazo (Michael *et al.*, 2023), en el que se evaluó la reducción de oxalato urinario y plasmático (POx) tras la administración de lumasirán a pacientes de todas las edades con hiperoxaluria primaria de tipo 1. Se dividió a los pacientes en dos cohortes, A y B, dependiendo de si recibían o no hemodiálisis en la línea de base, respectivamente. Todos los pacientes completaron un periodo de análisis de 6 meses y se observó una reducción mediana en los niveles de POx del 33% en la cohorte A y del 42% en la cohorte B, con un perfil de seguridad manejable. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentemente notificados

fueron las reacciones en el lugar de inyección, todas ellas de intensidad leve y transitorias.

Bien es cierto que la eficacia de lumasirán, que es rápida y parece mantenerse en tratamientos superiores 1 año, se ha evaluado a través de variables bioquímicas intermedias; no se tienen datos de variables de mayor relevancia clínica –calidad de vida o mortalidad, por ejemplo– o en pacientes con enfermedad renal grave, pero es bastante plausible que tales resultados se correlacionen con una reducción de los depósitos extrarrenales de oxalato y menor incidencia de comorbilidades asociadas a HP-1, e incluso que se traduzcan en una reducción de la progresión de la patología. Pero por ahora no se ha observado un beneficio a nivel de eventos renales ni de la funcionalidad renal, probablemente debido al pequeño tamaño muestral y los cortos periodos de seguimiento.

En ausencia de datos a largo plazo y de comparaciones directas o indirectas entre lumasirán y las otras opciones usadas en práctica clínica (hiperhidratación, inhibidores de la cristalización o piridoxina), no se puede concluir sobre su superioridad, pero es evidente que el nuevo fármaco inaugura una vía terapéutica en una indicación para la que no se disponía de tratamientos farmacológicos aprobados en la UE y puede cambiar en un futuro la terapéutica estándar de forma notable. No representa una cura, pero permite combatir las manifestaciones clínicas de la HP-1 debidas a la acumulación de oxalato, posicionándose como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes sin antecedentes de trasplante y con enfermedad renal leve o moderada que no responden a las opciones de tratamiento estándar. La evidencia es aún escasa, y habrá que esperar a los procedentes de los ensayos en marcha para definir mejor su balance beneficio-riesgo a largo plazo.

## Nuevos medicamentos en atrofia muscular espinal

### Nusinersén (Spinraza®)

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido –formado por 18 nucleótidos uniformemente modificados en la posición 2' de la molécula

de ribosa unidos entre sí por un puente fósforo-tioato sódico– capaz de incrementar la producción de la proteína SMN (*supervivencia de la neurona motora*) funcional, cuya deficiencia está relacionada con el origen de la atrofia muscular espinal 5q, indicación para la cual ha recibido autorización como medicamento huérfano. El fármaco aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2), al unirse a un sitio ISS-N1 (*silenciador del proceso de corte y empalme intrónico*) localizado en el intrón 7 del precursor del ácido ribonucleico mensajero (pre-ARNm) del gen SMN2. Con esa unión, nusinersén desplaza los factores de corte y empalme, produciendo la retención del exón 7 en el ARNm del SMN2 y, por consiguiente, cuando se produce el ARNm del SMN2, se puede traducir en la proteína SMN funcional de longitud completa, lo que se relaciona con la eficacia terapéutica.

Comercializado en España en 2018 tras su aprobación en 2017 a nivel europeo, nusinersén supuso una excepcional innovación, por varios motivos. Fue el primer oligonucleótido antisentido (OAS) en actuar sobre el fundamento genético de la atrofia muscular espinal 5q y, lo que realmente resulta más relevante, mostró eficacia sobre una enfermedad sin tratamiento etiológico y que supone la causa de muerte de origen hereditaria más común por enfermedades infantiles; hasta su introducción en el arsenal terapéutico, el manejo de los pacientes había sido meramente sintomático, con un enfoque multidisciplinar y dirigido a aumentar la calidad de vida, a base de terapias respiratorias y ocupacionales, y fisioterapia. Ciertamente, los resultados clínicos (derivados de dos ensayos clínicos de fase 3) no fueron espectaculares –un gran porcentaje de pacientes no respondió al tratamiento– pero abrieron una puerta a la esperanza. Desde el punto de vista de la seguridad, la mayoría de los eventos adversos descritos en los pacientes tratados con nusinersén fueron consistentes con la naturaleza y la frecuencia de los eventos típicamente asociados a la propia enfermedad y, en ciertos casos, se redujo la incidencia de los mismos. Habremos de esperar los datos de los ensayos clínicos en

curso para poder establecer con mayor consistencia las conclusiones definitivas.

### Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®)

Onasemnogén abeparvovec (OA) es una novedosa terapia génica que consiste en un vector recombinante no replicativo basado en un adenovirus serotipo 9 (AAV9), con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. El vector contiene el ADN complementario del gen *SMN1* humano y favorece su expresión en las células transducidas, esto es, proporciona una fuente alternativa de la expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, a partir de lo cual se espera que aumente su supervivencia y funcionalidad. Por abordar la causa de esta enfermedad monogénica, el medicamento recibió una autorización condicional en 2020 para el tratamiento por vía intravenosa en dosis única de pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o bien que tuviera una mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2*.

Su aprobación se sustentó en los resultados de tres ensayos de fase 3, abiertos y de un solo brazo. El fármaco demostró un beneficio terapéutico claramente significativo en pacientes sintomáticos y con 2 copias de *SMN2* tratados antes de los 6 meses de edad, en quienes aumenta de forma notable (hasta el 91%) la supervivencia sin necesidad de ventilación mecánica a los 14 meses (cuando solo un cuarto de los pacientes no tratados sobrevive sin ventilación) y facilita el logro de hitos motores que nunca se lograrían sin tratamiento, como la capacidad de sentarse sin ayuda durante 30 s tras 18 meses (64%), de gatear o de caminar de forma independiente. Esa mejoría clínica es visible habitualmente desde el mes siguiente a la administración y las evidencias –aún limitadas– apuntan a que se sostiene más allá de los 5 años. Además, parece más pronunciada en bebés presintomáticos de < 6 semanas de edad y con 2 o 3 copias del gen *SMN2*, en los que también se vio mejoría de la supervivencia libre de even-

tos y logros motores reseñables, lo que refuerza la importancia crítica de la intervención temprana en pacientes con AME. Desde el punto de vista de la seguridad, se trata de un fármaco relativamente bien tolerado. Sin aspectos de inmunogenicidad clínicamente relevantes, las reacciones adversas al tratamiento más frecuentes (> 5%) detectadas en los estudios clínicos fueron la elevación de enzimas hepáticas (24%, transitorias y manejables con corticoterapia) y los vómitos (8%); la hepatotoxicidad es otro signo a tener en cuenta, especialmente si los pacientes tienen insuficiencia hepática preexistente.

En este sentido, tras el inicio de su comercialización se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos en los que se ha producido la muerte del paciente. Por este motivo, en febrero de 2023 la AEMPS ha ampliado las recomendaciones de control de la función hepática antes, durante y tras el tratamiento con OA. La terapia con corticosteroides deberá mantenerse hasta la normalización de los parámetros de la función hepática y, posteriormente, reducirse de forma gradual.

A pesar de que no se dispone de comparaciones directas entre OA y el oligonucleótido antisentido nusinersén, sí se dispone de una comparación indirecta a través de una revisión sistemática (Erdos *et al.*, 2022) sobre la eficacia de los tratamientos de la AME a medio y largo plazo –al menos 12 meses–. En esta revisión se analizaron los datos de 26 publicaciones procedentes de 22 estudios. Tanto en el tratamiento con nusinersén como con OA se observaron datos positivos de eficacia en AME de tipo 1, pero del análisis de los estudios que evaluaron la eficacia de nusinersén en otros tipos de AME no se pueden concluir resultados claramente positivos. En cuanto a los hitos motores, de acuerdo a los datos disponibles, al comparar los resultados de la escala CHOP INTEND los pacientes tratados con nusinersén mostraron una mejora de +6,6 puntos a los 18 meses y de +14 puntos a los 24 meses sobre la línea de base, mientras que en los tratados con OA el cambio fue de +28,3 puntos sobre la línea de base tras un seguimiento de 24 meses.



Así pues, es indudable el beneficio clínico que OA aporta en niños nacidos con AME tipo 1: aunque no pueda confirmarse la curación, transforma muy notablemente la evolución de una enfermedad rara para la que, hasta hace poco, el tratamiento era exclusivamente sintomático (cirugía ortopédica, fisioterapia y soporte nutricional y respiratorio). Se trata del primer medicamento de terapia génica en el campo de las enfermedades neuromusculares y representa una innovación disruptiva por inaugurar una vía terapéutica que supone un cambio de paradigma (el primero en dirigirse a su causa monogénica, la ausencia del gen SMN1). Es previsible que se posicione en primera línea, siendo recomendable su administración lo antes posibles tras el diagnóstico clínico o genético. Los estudios en marcha permitirán en un futuro caracterizar en mayor detalle su perfil beneficio-riesgo, así como la posible extrapolación de resultados a la AME tipo 2.

### Risdiplam (Evryssi®)

A principios de 2023 se ha comenzado a comercializar este nuevo fármaco indicado también en AME. Se trata de un modificador del empalme del pre-ARNm de *SMN2* que provoca la inclusión de un exón necesario para que la proteína SMN2 se transcriba de forma completa, aumentando así los niveles de la proteína funcional. Se encuentra indicado actualmente en el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q en pacientes de dos meses o mayores, con un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, Tipo 2 o Tipo 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen *SMN2*.

En los estudios clínicos se ha observado un beneficio clínico de suficiente magnitud y duración en el desarrollo de los pacientes con AME leve o moderada de tipo 1, en la función motora de pacientes con AME de tipo 2 y en pacientes incapacitados para la deambulación con AME de tipo 3. El perfil de seguridad se considera manejable (EMA, 2021).

## Medicamentos basados en células CAR-T

### Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Tisagenlecleucel es un tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados que expresan CAR a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a esas células CD19+, así como una señal que favorece la expansión de las células T y la persistencia de tisagenlecleucel. Fue la primera terapia génica CAR-T comercial disponible en España, introducida en 2019.

El medicamento fue oficialmente autorizado en 2019 para el tratamiento, en perfusión única, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída, y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Ambas indicaciones refieren a situaciones clínicas con limitadas alternativas terapéuticas (de resultados clínicos pobres) y de pronóstico desfavorable, representando necesidades médicas no cubiertas. Posteriormente se aprobó su indicación en linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

La eficacia y seguridad clínicas de tisagenlecleucel en LLA y LBDCG fueron evaluadas mediante un ensayo pivotal de fase 2, de un solo brazo y abierto (sin comparador directo), con un número reducido de pacientes (N≤160). Para la indicación de LLA se disponía, además, de datos de dos ensayos clínicos fase 2 de soporte. A nivel general, tisagenlecleucel mostró respuestas clínicamente relevantes en términos de tasa de respuesta glo-

bal (del 40 al 60%) como variable primaria de eficacia. Si bien los periodos de seguimiento de los pacientes fueron muy limitados, lo que dificulta establecer la duración de la respuesta, se obtuvieron datos de supervivencia global a 12 meses en el rango de 49-76%.

En el caso de la indicación en LF, la eficacia y la seguridad de tisagenlecleucel fueron evaluadas (Salles *et al.*, 2022) en un ensayo de fase 2 de un solo brazo en comparación con los del tratamiento estándar procedentes de una cohorte en condiciones del mundo real. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, se administró el tratamiento a 97 pacientes y se obtuvo una tasa de respuesta completa (TRC) del 69% vs. 37% en la cohorte de comparación. La supervivencia global (SG) fue del 88% a los 24 meses vs. 65% en la cohorte, y la supervivencia libre de progresión (SLP) fue también superior a los 24 meses con el tratamiento con tisagenlecleucel (54% vs. 42%).

En cuanto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico de tisagenlecleucel (influido por la quimioterapia previa a la perfusión) fue importante, con un alto porcentaje de pacientes que sufrieron reacciones adversas específicas graves (grado  $\geq 3$ ) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión. El síndrome de liberación de citocinas, las infecciones graves y los efectos adversos neurológicos resultaron los aspectos cruciales del manejo de su toxicidad, y deben ser abordados por profesionales sanitarios especialmente capacitados para el uso de estas terapias.

Se han publicado también resultados a largo plazo de un estudio de fase 2, abierto y de un único brazo (Schuster *et al.*, 2021) del tratamiento con tisagenlecleucel en 115 pacientes con LBDCG. Tras una mediana de seguimiento de 40,3 meses, la tasa de respuesta global fue del 53,0% (61 pacientes), con un 39% de pacientes (45) que obtuvieron una respuesta completa. No se reportaron fallecimientos relacionados con el tratamiento y el perfil de seguridad muestra eventos adversos similares a los descritos en estudios anteriores y que se consideran manejables.

Por su fundamento, mecanismo de acción y resultados clínicos, tisagenlecleucel supuso

una innovación disruptiva en el área clínica de la onco-hematología. No obstante, la dificultad para realizar comparaciones indirectas con otras alternativas, los restrictivos criterios de inclusión de los ensayos clínicos y su coste económico pueden limitar el acceso al fármaco a determinados pacientes con relativo buen estado funcional.

### Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)

Axicabtagén ciloleucel es un tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* –a través de un vector lentiviral– para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19 (células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales), la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para la activación, proliferación, secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias de las células T y la adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. En base a ello, el medicamento fue oficialmente autorizado en 2018 para el tratamiento, en perfusión intravenosa única, de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Se trata de la segunda terapia génica CAR-T disponible comercialmente en España, introducida en 2019.

Su eficacia clínica fue contrastada en un ensayo de fase 2 (ZUMA-1), abierto y de un único brazo. En el análisis a 24 meses (mediana de seguimiento de 27,1 meses), el fármaco indujo una tasa de respuesta objetiva del 74% en pacientes tratados, con un 54% de respuestas completas y un 20% de respuestas parciales (68%, 50% y 18%, respectivamente, en la población ITT). Dichas tasas de respuesta se acompañaron de prometedores resultados de supervivencia. Se estimó una SG del 50,5% de pacientes a los 24 meses. A falta de comparaciones directas y con las limitaciones propias de las comparaciones indirectas, un metaanálisis retrospectivo ha verificado la superioridad de los resultados de eficacia del nuevo fármaco en comparación con las escasas

opciones quimioterapéuticas hasta ahora disponibles (tasa de respuesta objetiva: 26%; tasa de respuesta completa: 7%; supervivencia global: mediana de 6,3 meses) en una patología y situación clínica de pobre pronóstico que representa una laguna terapéutica.

Por otra parte, el perfil toxicológico de axicabtagén ciloleucel es muy importante, si bien se considera clínicamente manejable y aceptable dada la gravedad de la patología. Se describió una elevada incidencia de eventos adversos graves (grado  $\geq 3$ ) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión (55% de pacientes), siendo los más frecuentes la encefalopatía (31%), las infecciones (28%) y el síndrome de liberación de citocinas (11%). La toxicidad neurológica y, sobre todo, el SLC resultaron ser las reacciones adversas más probablemente asociadas con el fármaco, que requieren su manejo específico por profesionales sanitarios especialmente capacitados para el uso de estas terapias.

La elevada relevancia clínica de los resultados de eficacia posicionó a axicabtagén ciloleucel como una alternativa terapéutica muy prometedora en su indicación autorizada, en pacientes con buen estado funcional.

Se dispone de una comparación indirecta entre tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel (y lisocabtagén maraleucel, aprobado en la UE pero aún no comercializado en España) mediante una revisión sistemática y metaanálisis (Meng *et al.*, 2021), en el que se analizaron 33 estudios que involucraron a 2172 pacientes. Los resultados de este estudio indican que las tasas globales de respuesta (TGR) para tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel son similares (69% vs. 77%, respectivamente) y también las TRC (57% vs. 52%). Los resultados de seguridad del metaanálisis son consistentes con los hallados en sendos estudios clínicos, de modo que la toxicidad neurológica parece el aspecto de seguridad más relevante en el caso de axicabtagén ciloleucel y el síndrome de liberación de citocinas resulta uno de los problemas asociados al tratamiento más relevantes con tisagenlecleucel.

En definitiva, estos datos confirman en buena medida los ya hallados en los ensayos clínicos

que motivaron la aprobación de ambos medicamentos.

La introducción de estos primeros fármacos basados en la terapia celular CAR-T ha supuesto una revolución en el mundo de la oncología, especialmente en la oncohematología, no solo por los prometedores resultados de los medicamentos ya aprobados, sino por el gran potencial que queda por desarrollar en este ámbito y que se refleja en el elevado número de investigaciones y ensayos clínicos actualmente en marcha que están evaluando la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos producidos mediante esta tecnología.

## Medicamentos para terapia de reemplazo enzimático

### Sebelipasa alfa (Kanuma®)

Sebelipasa alfa es una forma recombinante de la lipasa ácida lisosomal humana (hLAL) autorizada en 2015 para tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), un trastorno de almacenamiento lisosomal causado por mutaciones genéticas que impiden la producción de una enzima que juega un papel esencial en el metabolismo y la degradación de los ésteres de colesterol y de triglicéridos, y su marcada reducción o ausencia conduce a la acumulación de estos sustratos lipídicos en los lisosomas de las células de diversos tejidos en todo el cuerpo, afectando particularmente al hígado, dando lugar a fibrosis e insuficiencia funcional, y al intestino, lo que provoca malabsorción y efectos adversos sobre el crecimiento, y otros problemas relacionados. Hasta la autorización de la sebelipasa alfa por la EMA y la FDA, el tratamiento de la DLAL consistía fundamentalmente en el control sintomático y el pronóstico para la forma infantil era pésimo, con muerte por lo general antes de cumplir 1 año de edad. Por ello, la incorporación de sebelipasa alfa al arsenal terapéutico es relevante porque incrementa la supervivencia más allá de la edad de 1 año en la forma infantil de DLAL, y también mostró una



mejoría de los síntomas hepáticos y gastrointestinales, así como el crecimiento en la forma de inicio tardío (infantil/adultos).

El medicamento fue comercializado por primera vez en España en 2017 y desde entonces se han conocido nuevos datos sobre su eficacia y seguridad. En un estudio multicéntrico y abierto (Burton *et al.*, 2022), en el que participaron 31 pacientes y a los que se administró el fármaco cada dos semanas durante 144 semanas, el objetivo principal fue el análisis de la seguridad del fármaco en términos de eventos adversos graves tras la administración. A este respecto, se puede observar que el tratamiento fue en general bien tolerado, con un 26% de pacientes que experimentaron algún evento adverso grave, la mayor parte de tipo gastrointestinal, como dolor abdominal -9,7%- . Ningún otro evento adverso fue experimentado por más de un paciente (frecuencia: 3,2%). Como parámetro de eficacia, se determinó la variación de los lípidos séricos desde la línea de base a la semana 144. Se observó una mejora del perfil lipídico, aunque diferenciando entre grupos de edad, la mejora fue mayor en los grupos de menor edad (menores de 18 años). Los niveles de LDL descendieron una mediana de 53 mg/dl mientras que los de HDL aumentaron una mediana de 10 mg/dl. Mediante biopsia hepática se pudo constatar una mejora histológica en las semanas 48 y 96 respecto a la línea de base. Por tanto, este estudio confirma los resultados positivos que el medicamento obtuvo en los ensayos pivotaes que condujeron a su autorización.

### Vestronidasa alfa (Mepsevii®)

Vestronidasa alfa es una forma recombinante de la beta-glucuronidasa humana, cuya ausencia de expresión y función enzimática es la causa primaria de la acumulación lisosomal de glicosaminoglucanos (GAG) que acontece en las células de una amplia variedad de tejidos y órganos de pacientes con el síndrome de Sly. Su administración por vía intravenosa proporciona ciertos niveles de beta-glucuronidasa exógena que es captada por los lisosomas celulares, donde favorece la degradación de los GAG acumulados en los tejidos

afectados. En base a ello, este medicamento huérfano recibió una autorización en 2018 en circunstancias excepcionales para el tratamiento –en perfusión intravenosa cada 2 semanas– de las manifestaciones no neurológicas de la mucopolisacaridosis tipo VII o síndrome de Sly. Se encuentra comercializado en España desde 2021.

Un estudio pivotal de fase 3 aleatorizó a 12 pacientes y evaluó la eficacia de un tratamiento con el fármaco en periodos variables de hasta 48 semanas. Tras 24 semanas se verificó una reducción significativa promedio de -65 puntos porcentuales ( $p < 0,0001$  vs. placebo) en la excreción urinaria de dermatán sulfato (DS), rápida tras el inicio y mantenida en el tiempo, lo cual es importante en tratamientos que se presumen crónicos. El objetivo primario se vio respaldado por otras variables funcionales y clínicas: a la semana 24 de tratamiento, vestronidasa alfa demostró una mejoría promedio de +0,5 dominios en el índice MDRI ( $p = 0,0016$  vs. placebo), que mide la capacidad de la marcha, la funcionalidad respiratoria, la agudeza visual o la destreza motora, entre otras; sin embargo, salvo para algunos pacientes en la prueba de marcha, los resultados no alcanzaron los valores de diferencias mínimas con relevancia clínica, por lo que no se puede concluir sobre un beneficio consistente con el tratamiento. Otros dos estudios pequeños con 3 y 8 pacientes también apuntaron a una excreción aumentada de GAG y a mejoras en la capacidad respiratoria, la marcha, los tamaños de hígado y bazo, e incluso en la estatura media. Por otra parte, el perfil de seguridad de vestronidasa alfa parece relativamente benigno y manejable, con una mayoría de eventos adversos calificados como leves o moderados. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las asociadas a la administración por infusión (extravasación e hinchazón en la zona de inyección) y las de carácter alérgico (erupción, urticaria, reacción anafilactoide y prurito), que se detectan en 2 de cada 3 pacientes.

Con respecto a su posicionamiento, no existe la posibilidad de comparar este tratamiento con ninguno otro, dada la laguna terapéutica que representaba hasta ese momento la mucopolisacaridosis tipo VII, por lo que la mera estabilización del estado funcional de los pa-

cientes ya modificaría la historia de una enfermedad de curso progresivo y potencialmente mortal.

Actualmente se dispone de datos actualizados de una extensión del estudio pivotal (Wang *et al.*, 2020) en la que participaron 12 pacientes que habían completado 48 semanas de tratamiento previamente. El objetivo principal de este estudio fue el análisis de la seguridad, con resultados semejantes a los descritos en el estudio pivotal. No se notificó ningún fallecimiento, ningún evento adverso que comprometiera la vida del paciente ni tampoco se produjeron discontinuaciones del tratamiento como consecuencia de un evento adverso. En cuanto a los resultados de eficacia, al inicio del estudio se informó de una reducción del 62% de los niveles de excreción urinaria de DS y del 58% en la semana 48. Estos resultados de eficacia fueron consistentes al diferenciar a los pacientes según la severidad de la enfermedad. También se observó una reducción de la excreción urinaria de condroitina sulfato y de heparán sulfato en todos los grupos de pacientes.

Estos datos indican que el tratamiento con vestronidasa alfa produce un beneficio clínico sostenido en el tiempo, incluso al considerar los distintos grados de severidad inicial de la enfermedad.

## Otros medicamentos innovadores autorizados recientemente

### Voretigén neparvovec (Luxturna®)

Se trata de un vector recombinante de transferencia genética basado en un adenovirus de serotipo 2 que introduce, cuando se administra por inyección subretiniana, el ADN complementario de la proteína RPE65 humana en la retina. Con la transducción de las células epiteliales del pigmento retiniano, proporciona el potencial necesario para que se regenere a nivel intraocular el 11-cis-retinal y se restaure el ciclo visual en pacientes que tienen ausencia o déficit de la actividad enzimática todo-transretinil isomerasa de la RPE65. En base a ello, este medicamento de terapia génica, designado como huérfano, fue autori-

zado en 2018 para el tratamiento –en dosis única en cada ojo– de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables. En España está comercializado desde 2021.

Los datos clínicos conducentes a su aprobación derivaron fundamentalmente de un ensayo pivotal abierto de fase 3, aleatorizado y controlado en el que participaron 31 pacientes de  $\geq 3$  años con amaurosis congénita de ACL debido a mutaciones de RPE6517. Tras 1 año desde la administración, la diferencia media en la puntuación de la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral entre el grupo tratado y el control fue de +1,6 puntos con la visión binocular ( $p < 0,001$ ); el 62% de los pacientes completó la prueba a 1 lux como iluminación mínima (vs. ninguno en el grupo control). Una magnitud similar del cambio (de 1,7-2,0 puntos) se observó también con la visión monocular. Los pacientes del grupo control, que al año no mostraron ninguna mejoría en su función visual, tuvieron un beneficio similar cuando se cruzaron a recibir el medicamento. Otras variables secundarias, como el test de sensibilidad a la luz de campo completo (diferencia media tras 1 año de -2,11 puntos como promedio de ambos ojos, a favor de voretigén neparvovec) o la evaluación de la agudeza visual (cambio significativo en el 55% de los pacientes en el primer ojo y en el 20% en el segundo, frente a ninguno en el grupo control), corroboraron la mejora de la función visual con la terapia experimental, la cual fue evidente desde 1 mes postratamiento, y se mantuvo durante al menos 3 años.

Con respecto a la seguridad, el medicamento fue bien tolerado. Pueden aparecer alteraciones visuales (visión borrosa o fotofobia) durante algunas semanas, pero la gran mayoría de eventos adversos notificados fueron leves, transitorios y no relacionados con el vector. Más de la mitad de pacientes refirió algún trastorno ocular, gastrointestinal o del sistema nervioso, destacando la incidencia de cefalea (45%), leucocitosis (38%), náuseas (35%) y vómitos (35%). Hubo 3 casos de depósito retiniano en un solo ojo probablemente relacionados con el fármaco, pero fueron

asintomáticos, sin correlación clínica y auto-limitados. Además, es probable una alta frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la administración (69%, graves solo el 7%); las más frecuentes en el estudio fueron: hiperemia conjuntival, cataratas, aumento de la presión intraocular, dolor ocular o desgarro retiniano. No obstante, habrá que esperar a los resultados de estudios posautorización, con periodos de seguimiento de hasta 15 años, para caracterizar en mayor medida el balance beneficio-riesgo a largo plazo.

Por ahora se dispone de los datos actualizados tras cuatro años de seguimiento al grupo de pacientes tratados originalmente y tras un seguimiento de tres años para un grupo de pacientes en los que la administración se produjo posteriormente (Maguire *et al.*, 2019). Así, se observa que los resultados de la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral se mantienen en el tiempo y en el test de sensibilidad a la luz se observa una disminución de -1,90 puntos para el grupo seguido durante cuatro años y de -2,91 puntos en el grupo de tres años de seguimiento.

Esta nueva terapia génica representó una innovación farmacológica disruptiva por inaugurar una vía terapéutica en términos de mecanismo de acción y por aportar un beneficio clínicamente relevante en pacientes, en su mayoría niños o adolescentes, que hasta ese momento no tenían ninguna opción de tratamiento autorizado en Europa para mejorar o recuperar su visión, abriendo incluso una puerta de esperanza a su curación con el progreso científico. Por ser el primer medicamento aprobado en su indicación, no puede realizarse ninguna comparación directa o indirecta con otra alternativa farmacológica, y se posicionará como elección preferente en primera línea. No obstante, se identifican algunos factores que pueden limitar su potencial uso o valor terapéutico: se restringió a la administración por cirujanos experimentados en cirugía macular y la proporción de pacientes que puede beneficiarse del tratamiento es baja (solo un 10% de todos los casos de amaurosis congénita de Leber y el 3% de los pacientes con retinosis pigmentaria presentan mutaciones bialélicas en el gen RPE65).

### Midostaurina (Rydapt®)

La midostaurina es un fármaco inhibidor de múltiples tirosina cinasas, entre las que se incluyen los receptores FLT3 y KIT, a los que se une con mayor afinidad. Se une al dominio catalítico de esas enzimas e inhibe la transducción de señales mediada por ellas: detiene el ciclo celular e induce la apoptosis de células leucémicas y reduce la proliferación y la supervivencia de mastocitos, atenuando la liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos. El medicamento fue autorizado en 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación en FLT3 – en combinación con quimioterapia de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa– y para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) agresiva, MS con neoplasia hematológica asociada o leucemia mastocítica. En España, fue comercializado a partir de 2019.

Los datos de seguridad y eficacia clínica en LMA que sustentaron su autorización procedían de un amplio ensayo de fase 3 en pacientes adultos con mutación de FLT3, en que midostaurina (asociado a un régimen de quimioterapia estándar) redujo el riesgo de muerte en un 23% frente al brazo de placebo, prolongando la mediana de supervivencia global hasta 74,7 meses (vs. 25,6 con placebo) e incrementando la supervivencia a largo plazo (4-5 años) en un 7-8%. El beneficio clínico –que, aunque moderado, se consideró relevante debido al mal pronóstico de estos pacientes, se mantuvo independientemente de que recibieran un trasplante de progenitores hematopoyéticos y se confirmó por los resultados de variables secundarias como remisión completa y supervivencia libre de eventos.

Desde su aprobación, se han conocido nuevos resultados de eficacia y seguridad. En un estudio que comparó en pacientes adultos de LMA con mutación en FLT3 tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) el uso del tratamiento estándar frente a la adición de midostaurina a este tratamiento (Maziarz *et al.*, 2021), se observó

que la supervivencia libre de progresión a los 18 meses tras el alo-TPH fue superior en el brazo de midostaurina (89% vs. 76%) y las recidivas fueron menores que al usar únicamente el estándar de tratamiento (11% vs. 24%).

Por otra parte, la evidencia que respaldó la indicación de midostaurina en mastocitosis sistémica avanzada procedió de dos estudios de fase 2 que incluyeron a 142 pacientes adultos. Los resultados del ensayo pivotal fueron positivos: se alcanzó una tasa de respuesta global del 60% en la población evaluable, con un 45% de respuestas mayores y 15% parciales. Parece aportar una mayor y más duradera respuesta en pacientes con MS agresiva y en aquellos con mutación *KIT D816V*; también disminuye significativamente la infiltración medular por mastocitos y la esplenomegalia. En un estudio publicado después de su aprobación (Hartmann *et al.*, 2020), se observó una mejora sostenida en los parámetros de calidad de vida y carga de la enfermedad tras un seguimiento de 36 meses. El 91% de los pacientes experimentó mejoras en las lesiones de la piel y se redujeron los síntomas relacionados con la liberación de mediadores por los mastocitos entre un 67% y un 100%.

### Venetoclax (Venclyxto®)

Venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica Bcl-2, que es sobreexpresada por las células de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y en otros tipos celulares tumorales. De este modo, el fármaco facilita la apoptosis de dichas células. Parece actuar mimetizando la acción de la proteína BH3-only, con elevada selectividad sobre Bcl-2 en relación a otras proteínas relacionadas como BclxL o BclW, presentes en otras células como plaquetas. Esta especificidad de acción es la que se relaciona con menores efectos trombocitopénicos, respecto a sus antecesores en la investigación (navitoclax). El medicamento, inicialmente autorizado en 2016 con indicación en monoterapia en el tratamiento de la LLC en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B (ibruti-

nib o idelalisib, y en el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmunoterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B, posteriormente ha visto ampliadas sus indicaciones en combinación con otros fármacos. Así, en terapia combinada, está indicado en combinación con un agente hipometilante para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva; con obinutuzumab, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo; y en combinación con rituximab, en el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. La eficacia y la seguridad clínicas de venetoclax fueron contrastadas mediante dos ensayos clínicos de fase 2 multicéntricos y no controlados, que evaluaron la eficacia y seguridad de la monoterapia con venetoclax (400 mg/24 h) en sujetos con LLC resistente o recidivante con o sin delección 17p o mutación del gen TP53. Se reportaron tasas de respuesta objetiva entre el 62% y el 82%, con duración de las respuestas prolongadas y una tasa de supervivencia libre de progresión a los dos años de entre el 69% y el 88%.

En España fue comercializado por primera vez en 2018 y desde entonces carece de la condición de MH. La ampliación de sus indicaciones terapéuticas se produjo en base a distintos estudios clínicos.

La aprobación de la combinación con obinutuzumab (V+O) en LLC no pretratada se sustentó en un estudio de fase 3 abierto en el que ésta se comparó con obinutuzumab + clorambucilo (C+O). El análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) proporcionó una HR de 0,35 ( $p < 0,0001$ ), con una SLP estimada a los 24 meses del 88% para V+O frente al 64% con C+O. A los 36 meses, la SLP continuó siendo favorable para V+O (82% vs. 50%).

La combinación con rituximab en LLC en pacientes con al menos un tratamiento previo fue aprobada en base a los resultados de un estudio de fase 3 abierto en el que esta com-

binación (V+R) se comparó con bendamustina + rituximab (B+R). Los resultados de eficacia evaluados por un comité independiente mostraron en el brazo de V+R una reducción del riesgo de progresión o de muerte estadísticamente significativa (HR: 0,19;  $p < 0,0001$ ). La SLP a 24 meses fue superior en el brazo de V+R (73% vs. 36%). Tras una mediana de seguimiento de 59 meses, la supervivencia global (SG) estimada a los 60 meses fue del 82% para V+R y del 62% para B+R.

La eficacia de venetoclax en LMA ha sido evaluada en combinación con los agentes hipometilantes azacitidina y decitabina. La combinación con azacitidina (V+A) se examinó en un ensayo de fase 3, doble ciego y controlado con placebo + azacitidina (P+A) en pacientes de nuevo diagnóstico no elegibles para quimioterapia intensiva. En el brazo de V+A se observó una reducción del 34% en el riesgo de muerte en comparación con P+A ( $p < 0,001$ ).

En un estudio de fase 1/2 no aleatorizado se evaluó la respuesta en pacientes con LMA al tratamiento con venetoclax + decitabina, con una tasa de respuesta completa + respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma del 74%.



## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Los farmacéuticos españoles han mantenido un compromiso profesional e interés permanente en el ámbito de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, colaborando desde hace muchos años con las organizaciones de pacientes, tanto desde una perspectiva profesional sanitaria como en la sensibilización social sobre el grave problema que implica la escasez de tratamientos y las dificultades en el acceso. La participación de los farmacéuticos, más allá de sus obvias responsabilidades asistenciales y de control de los medicamentos en el ámbito de su actuación (comunitario u hospitalario), se complementa particularmente en el caso de los farmacéuticos comunitarios con la posibilidad de suministrar información a un amplio sector de la población y de redirigir a pacientes no diagnosticados –y a sus cuidadores– que acuden a las farmacias como primera toma de contacto con el sistema sanitario a los centros donde pueden recibir una respuesta especializada y eficaz a su problema.

Como muestra de la precoz implicación de los farmacéuticos en la atención a los pacientes afectados por enfermedades raras, el Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla (RICOF Sevilla) organizó en febrero del año 2000, con la colaboración del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, el I Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras, un encuentro entre investigadores, profesionales sanitarios, responsables de las administraciones públicas y pacientes, en el que se debatió la evolución en esta área y la forma de transformar los avances científicos en prestaciones sanitarias y sociales específicas. Este encuentro internacional se ha venido repitiendo periódicamente, habiéndose constituido en un auténtico referente en el ámbito de las enfermedades raras y de los medicamentos huérfanos a nivel internacional.

Dos décadas después, se continúa celebrando este importante evento organizado por el RICOF Sevilla y que en 2022 llegó a su décima

edición, con el lema “Hacia un 2030 lleno de esperanza”. Sus conclusiones fueron las siguientes:

1. Las peculiaridades de las enfermedades raras precisan nuevos enfoques de evaluación, ya que los convencionales pueden no ser adecuados para los tratamientos destinados a estas enfermedades.
2. El Registro Estatal de Enfermedades Raras es un instrumento de referencia para recoger información de los pacientes que padecen estas enfermedades.
3. Las nuevas técnicas de diagnóstico genético representan un avance en el incremento de la tasa de diagnóstico de enfermedades raras. En este sentido, la creación de la especialidad de Genética Clínica se considera una prioridad para mejorar y hacer más preciso el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras.
4. Se ha incrementado notablemente el número de medicamentos huérfanos autorizados en la UE, incluyendo algunos de Terapias Avanzadas. En los últimos 20 años más de siete millones de pacientes en Europa se han beneficiado de la incorporación de estos tratamientos.
5. Encontrar una fórmula regulatoria para el reposicionamiento de medicamentos fuera de protección intelectual y regulatoria puede suponer un incentivo a la generación de evidencia y una mejora en el acceso a este tipo de medicamentos.
6. Para incrementar la incorporación de nuevos medicamentos para enfermedades raras necesitamos un ecosistema donde se fomente la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos que ayuden a satisfacer las necesidades de los pacientes sin alternativa terapéutica y que todos los medicamentos autorizados lleguen a los pacientes de forma rápida y equitativa. La experiencia de estos resulta determinante para conseguir el desarrollo y evaluación de nuevos medicamentos.

7. Se está trabajando en el desarrollo de nuevos medicamentos y metodologías en los ensayos clínicos que permitan estudiar específicamente las necesidades en pediatría.

8. La Unión Europea explora diferentes opciones de cambio normativo del reglamento de medicamentos huérfanos para que se supere el umbral actual de la consideración de enfermedad rara.

9. Se han observado efectos particularmente negativos de la COVID-19 en pacientes pediátricos con enfermedades raras que no estaban vacunados.

10. Es necesaria una actuación decidida y coordinada a través del Consejo Interterritorial de Salud que proporcione uniformidad en las actuaciones, planes y estrategias dentro del Estado español con el fin de evitar los retrasos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras.

11. La experiencia obtenida durante la pandemia ha demostrado que la dispensación de medicamentos de uso hospitalarios y de diagnóstico hospitalario en la Farmacia Comunitaria ha conseguido proporcionar equidad y accesibilidad a los medicamentos manteniendo la eficiencia y el control sanitario de manera rigurosa. El reto es mantener la sintonía entre la innovación, la sostenibilidad y el acceso en equidad a los tratamientos para los pacientes con enfermedades raras.

En 2015 se publicaron los resultados y las conclusiones de la Encuesta Nacional sobre Enfermedades Raras y Profesionales de Oficina de Farmacia, realizada con los objetivos de conocer las necesidades socio-sanitarias de los pacientes aquejados por Enfermedades Raras (ER), orientar a las Oficinas de Farmacia sobre las necesidades de estos pacientes en relación con medicamentos, productos sanitarios y productos de parafarmacia, y contribuir a una mejor atención dichos pacientes desde la Oficina de Farmacia. Los resultados indicaron que 9 de cada 10 personas con enfermedades raras que acuden a la Oficina Farmacia tienen un diagnóstico confirmado. La Oficina de Farmacia es la fuente mayoritaria de obtención de productos sanitarios y/o farmacéuticos (93%, aunque un

28,8% también los obtiene en centros sanitarios). El 80% de estos pacientes acude más de una vez al mes a la farmacia y al menos uno de cada cuatro experimentó dificultades relacionadas con el precio y la falta de existencias para obtener los productos que requería.

En un estudio en el que se analizó la relación de los pacientes con EERR o sus familiares o cuidadores con la farmacia comunitaria (de Velasco et al., 2022), en una muestra con 253 participantes, se observó que aunque la satisfacción con la atención recibida es alta (mediana: 4 puntos sobre 5) y que más de un 80% recomendaría su farmacia a otros pacientes o familiares con EERR, la mayor parte de los participantes (53%) considera que el farmacéutico no conoce por completo su enfermedad, por lo que emerge como campo de mejora profesional el de ahondar en mayor medida en la formación del personal de la farmacia en esta materia. Objetivo con el que el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos está plenamente comprometido.

Cabe también resaltar la importancia del papel de los farmacéuticos que trabajan en la industria en el descubrimiento y desarrollo de MMHH innovadores. Recientemente se ha puesto en marcha la alianza internacional *Objetivo enfermedades raras (Rare Diseases Moonshot)*, integrada por diversas asociaciones entre las que se encuentran algunas que agrupan a farmacéuticos en el ámbito de la industria (como Farmaindustria, en España) con los objetivos de impulsar la investigación o de reforzar las vías de colaboración público-privada.

Además de las importantes labores ejercidas por los farmacéuticos que trabajan en la industria y por los farmacéuticos comunitarios, no cabe duda de que en el ámbito de las EERR los farmacéuticos hospitalarios tienen un papel destacado, al calificarse mayoritariamente los MMHH como de uso hospitalario por la AEMPS. En este sentido, en 2022 se presentó el manual Farmacia hospitalaria para pacientes con enfermedades raras (Edo Solsona et al., 2021), que analiza, entre otras cuestiones, la participación del farmacéutico hospitalario en el proceso asistencial en relación con los MMHH.



La adquisición de estos medicamentos es una de las funciones encomendadas al servicio de farmacia hospitalaria. La vía habitual cuando se trata de medicamentos autorizados, comercializados y financiados por el SNS es la compra a los laboratorios farmacéuticos, pero cuando esto no es posible se puede recurrir a las posibilidades que ofrece el RD 1015/2009, comentadas previamente, a la formulación magistral o a la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos, que requiere del consentimiento del paciente.

La formulación magistral, de hecho, puede ser la única alternativa de tratamiento para muchos pacientes, especialmente entre la población pediátrica, puesto que a pesar de que exista un MH aprobado, es posible que éste únicamente se encuentre disponible en una dosificación apropiada para adultos o en una forma farmacéutica de difícil administración en este grupo de edad. Sin embargo, la elaboración de estas fórmulas magistrales puede ser complejo y, a diferencia de lo que ocurre con muchos otros medicamentos, probablemente no existirán indicaciones detalladas en formularios regionales, nacionales o internacionales debido al carácter innovador del propio medicamento. Por este motivo, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha puesto en marcha *la Plataforma Online de Fórmulas Magistrales en Enfermedades Raras*, que incluye información sobre el procedimiento de elaboración de acuerdo a un Procedimiento Normalizado de Trabajo, e información bibliográfica. De este modo se pretenden mejorar las posibilidades de tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con EERR que no disponen de medicamentos comerciales adaptados a sus requerimientos.

Como hemos comentado anteriormente, un aspecto relevante de los MMHH es que su precio suele ser muy elevado. Los farmacéuticos hospitalarios pueden implementar algunas medidas con el objetivo de contener el gasto y garantizar a la vez el acceso a los medicamentos y un uso eficiente de los recursos. Entre estas medidas podemos encontrar la incorporación de genéricos y biosimilares, algo que cobra una especial importancia actualmente porque los periodos de exclusividad comercial de los primeros medicamentos con designación huérfana han empezado a cadu-

car y, por tanto, en los próximos años se puede prever una oferta más ampliada a este respecto y con un menor impacto económico. Por ejemplo, la comercialización en 2014 de un genérico de miglustat, indicado en la enfermedad de Gaucher, permitió reducir el coste de los tratamientos en un 38% (Edo Solsona et al., 2021).

Además, es cada vez más común que la gestión de las compras de medicamentos innovadores se realice mediante acuerdos de riesgo compartido (ARC) de tipo financiero o basados en resultados. Entre los primeros destacan los descuentos y los acuerdos precio/volumen, mientras que el objetivo de los ARC basados en resultados es compensar la incertidumbre respecto a la eficacia teniendo en cuenta el alto coste. Así, es posible plantear esquemas de cobertura condicional, de acuerdo a los cuales el coste del tratamiento o su continuidad quedan sometidos a la generación de nuevos resultados de eficacia no disponibles al inicio; y se puede plantear también el reembolso vinculado a unos resultados previamente pactados con el laboratorio, de modo que si los resultados de eficacia son inferiores a lo pactado, el laboratorio debe devolver el pago o una parte del mismo. Con el objetivo de facilitar la evaluación de los resultados de medicamentos innovadores, el Ministerio de Sanidad puso en marcha en 2019 el programa VALTERMED, en el que quedan registrados los resultados de tratamiento de los pacientes y al que pueden acceder los farmacéuticos hospitalarios para explotar esos datos y poder negociar el precio en base a datos objetivos ya disponibles.

Afortunadamente, cada vez son más las instituciones y organizaciones que participan en la divulgación de esta problemática y participan en su resolución. En esta línea se inscriben las campañas realizadas por otros Colegios Oficiales de Farmacéuticos y entidades de distribución farmacéutica, en coordinación con la Federación y Fundación de Enfermedades Raras, con el objetivo de facilitar a pacientes con enfermedades raras los productos sanitarios necesarios para paliar las enfermedades que padecen y que suponen en muchas ocasiones un alto coste para cada paciente. Por su parte, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos ha estado implica-

do desde el principio en este movimiento de sensibilización y afrontamiento de este grave problema sanitario y social, a través de la colaboración institucional, participando activamente en los congresos y manteniendo de forma permanente fuentes de información contrastada y actualizada sobre esta materia a través de sus medios de comunicación telemáticos y publicaciones impresas (Farmacéuticos y Panorama Actual del Medicamento).

## BIBLIOGRAFÍA

- **Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH et al.** Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021; 20(1): 49-59. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021; 20(2): e2.
- **Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos-Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU).** Los medicamentos huérfanos en España. Informe de acceso 2021. 2022. Disponible en: <https://aelmhu.es/informes-de-acceso/>.
- **Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos-Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU).** Los medicamentos huérfanos en España. Resumen ejecutivo del Informe de acceso 2022. 2023. Disponible en: <https://aelmhu.es/informes-de-acceso/>.
- **Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M, Martins AM, Marulkar S, Abel F et al.** Long-Term Sebelipase Alfa Treatment in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; 74(6): 757-64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003452.
- **Comisión Europea (CE).** Informe de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Informe de ejecución de la Comunicación de la Comisión *Las enfermedades raras: un reto para Europa* [COM(2008) 679 final] y de la Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A52014DC0548>.
- **Comisión Europea (CE).** Reglamento (CE) nº 883/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004, sobre la coordinación de los sistemas de seguridad social. (DOUE núm. 166 de 30 de abril de 2004).
- **De Velasco EM, Ballester Navarro P, Begoña C, Ruiz-Carabias MA, Zafrilla P.** Enfermedades raras desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España.* 2022; 24(4): 23-42. Disponible en: <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/776>
- **Erdos J, Wild C.** Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022; 39: 1-10. DOI: 10.1016/j.ejpn.2022.04.006.
- **European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).** EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. Updated July 2022. 2022. Disponible en: [https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator\\_update-july-2022\\_final.pdf](https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf).
- **European Medicines Agency (EMA).** Evrysdi®. European Public Assessment Report. 2021. EMA/216061/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- **European Medicines Agency (EMA).** Orphan medicinal product designation. Overview 2000-2021. 2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2021_en.pdf).
- **Hartmann K, Gotlib J, Akin C, Hermine O, Awan FT, Hexner E et al.** Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(2): 356-66.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.044.
- **Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV et al.** Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology.* 2021; 128(10): 1460-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.03.031.
- **Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R et al.** Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11:698607. DOI: 10.3389/fonc.2021.698607. Erratum in: *Front Oncol.* 2021; 11:768128.
- **Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E et al.** Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023; 81(2): 145-55.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012.
- **Ministerio de Sanidad (MS).** Informe ReeR 2021. Situación de las Enfermedades Raras en 2010-2018. Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad. 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe\\_reer\\_reducido\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_reer_reducido_2021.pdf).
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).** Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 2014. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>.
- **Orphanet.** Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes Periódicos de Orphanet. 2022. Disponible en: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_orden\\_alfabetico.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf).
- **Pi Corrales G (coord.).** Libro Blanco de las Enfermedades Raras en España. Fundación Gaspar Casal. 2018. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/libro-blanco-de-las-enfermedades-raras-en-espana/>.
- **Real Decreto 1015/2009,** de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. (BOE núm. 174 de 20 de julio de 2009).
- **Real Decreto 1091/2015,** de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. (BOE núm. 307 de 24 de diciembre de 2015).

- **Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM *et al.*** Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2022; 6(22): 5835-43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008150.
- **Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H *et al.*** Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(10): 1403-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.
- **Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, Aguilera-Peiró P, Montgomery Bissell D, Stein PE *et al.*** Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int.* 2022; 42(1): 161-72. DOI: 10.1111/liv.15090.
- **Wang RY, da Silva Franco JF, López-Valdez J, Martins E, Sutton VR, Whitley CB *et al.*** The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab.* 2020; 129(3): 219-27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003. Erratum in: *Mol Genet Metab.* 2020; 131(1-2): 285.