



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

LOS MEDICAMENTOS HUERFANOS: ¿LA SOLUCIÓN A UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA?

Orphan drugs: the solution of a public health
problem?

Autor: D. Guillermo Hernández Pérez

Directora: Dña. Blanca Sánchez Santiago

Santander, Junio 2017

Índice

1. Resumen/Abstract	2
2. Introducción.....	4
3. Objetivos.....	6
4. Criterios de asignación de un medicamento huérfano	7
Agencia Europea del Medicamento.....	7
Food and Drug Administration en los Estados Unidos	9
Colaboración entre la EMA y la FDA	9
5. Situación Actual en los E.E.U.U.....	10
Ventajas para la industria	10
Campos de mayor presencia de los medicamentos huérfanos.....	12
6. Situación actual en la Unión Europea.....	14
Incentivos.....	14
Resultado de los incentivos	15
7. Propuestas para el desarrollo de los medicamentos huérfanos.....	18
Implementation report	18
Objetivos del Sistema Nacional de Salud.....	21
8. Impacto de los medicamentos huérfanos en el mercado.....	22
El mercado	22
El precio de los Medicamentos Huérfanos	23
9. Impacto de los medicamentos huérfanos en los Sistemas Públicos de Salud	25
Igualdad Social	25
Alternativas al coste-efectividad	26
Unos pocos datos.....	27
10. Controversia	28
Ensayos clínicos de menor calidad	28
Nuevas indicaciones y biomarcadores.....	31
11. Conclusiones.....	33
12. Bibliografía.....	34

1. Resumen/Abstract

Resumen

Las enfermedades raras afectan a un 5-7% de la población, lo que supone unos 30 millones de pacientes afectados en toda Europa o más de 3 millones en España. Estos pacientes estaban totalmente desprotegidos hasta la primera regulación sobre las enfermedades raras en Estados Unidos en 1983 y en Europa en el año 2000. Desde entonces se ha avanzado hacia la puesta de conocimientos en común y en la generación de redes internacionales que favorezcan la investigación y desarrollo de medicamentos para estas enfermedades.

El mercado de los medicamentos huérfanos ha experimentado un desarrollo exponencial desde dichas regulaciones y representa, a día de hoy, un alto potencial de beneficio que está incentivando que muchas empresas entren en el sector. Como resultado, el número de asignaciones de medicamentos huérfanos no deja de aumentar y hay cada vez más productos disponibles en el mercado.

A nivel de los Sistemas Públicos de Salud, la mayoría de los medicamentos huérfanos no superan en precio a otros productos de similares características. Sin embargo, es necesario generar nuevos métodos de decisión a la hora de financiar un medicamento huérfano.

Por último, es necesario avanzar en los métodos de experimentación de estos medicamentos para que alcancen estándares de seguridad y eficacia similar a los medicamentos comunes.

Palabras clave: medicamentos huérfanos, enfermedades raras, reglamento 141/2000, Orphan Drug Act

Abstract

Rare diseases affect 5-7% of the population, which translates to around 30 million patients affected around Europe or throughout 3 million in Spain. These patients were completely abandoned until the first regulation on rare disease which took place in the United States in 1983 and in Europe in the year 2000. Since then, the world has moved forward by sharing knowledge and by creating an international network that will promote investigation and development of new drugs for these diseases.

The orphan drug's market has experienced an exponential increase since these regulations and it represents, these days, a high potential benefit which is encouraging enterprises to become part of the sector. Thus, the number of orphan drug assignments is in continuous increase, as well as the number of orphan drugs available in the market.

Regarding the National Health Systems, most of the orphan drugs have shown similar prices compared with other medical products of similar characteristics. However, it is

necessary to create a new decision-making method for concluding which drugs should receive public findings.

Finally, it is also necessary to improve the clinical trials of these drugs in order to achieve the same standards of security and efficacy that common drugs are held to.

Key words: orphan drugs, rare diseases, Orphan Drug Act, regulation 141/2000

2. Introducción

Según la definición de la Unión Europea, enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes¹.

Aunque es difícil precisar el número de enfermedades raras el EURODIS (mayor alianza no gubernamental de organizaciones de pacientes de enfermedades raras) estima entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras. De estas un 75% afectan a niños y un 30% de los pacientes mueren antes de llegar a los 5 años. El 80% de las enfermedades raras tienen orígenes genéticos identificados². Otras son el resultado de infecciones (tanto virales como bacterianas), alergias y problemas medioambientales... Aunque de forma aislada son poco representativas, en su conjunto afectan a un 5-7% de la población de países desarrollados, habiendo unos 30 millones de pacientes afectados en Europa o más de 3 millones en el caso de España³.

Su complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva, así como su importante morbimortalidad, los altos niveles de discapacidad que conllevan y que dificultan el desarrollo de un proyecto vital normal, no solo a quién las padece sino también a las familias, por lo que es preciso un abordaje integral sociosanitario de este problema.

Estados Unidos fue el primer país en el que se observó la necesidad de desarrollar una legislación al respecto. En 1983 se promulgó el Orphan Drugs Act, donde se introdujo y se definió por primera vez el término de "enfermedad rara". Posteriormente se publicaron normas similares en Japón (1993) y en Australia (1997) con el objetivo de incentivar la investigación científica en el desarrollo de medicamentos para estas patologías.

El 16 de diciembre de 1999 el Parlamento y el Consejo Europeos aprobaron el Reglamento 141/2000, con el objeto de establecer un procedimiento para declarar determinados medicamentos como huérfanos y establecer incentivos para fomentar su investigación, desarrollo y comercialización⁴. Desde entonces más de 60 fármacos (2000-2010) han recibido autorización de mercado en Europa⁵.

En lo que llevamos de siglo se han producido amplios avances en un problema que a día de hoy sigue siendo un verdadero problema de salud. El objetivo de este trabajo es reestablecer y encontrar la situación de los medicamentos huérfanos en la que nos encontramos a día de hoy, buscando encontrar los resultados de los incentivos que han supuesto estas regulaciones.

Tomando como partida el inicio de siglo y la primera regulación europea, se analizarán las condiciones que debe plantear un fármaco para ser considerado como medicamento huérfano. Luego, a lo largo del trabajo se revisarán las medidas que se han planteado tanto en Europa como en Estados Unidos, siendo este un referente por ser el primer país en instaurar medidas al respecto de estas enfermedades. Se examinará la situación del mercado de estos productos y la evolución que se ha producido desde principios de siglo.

A continuación, se plantearán propuestas para los principales problemas que suponen estos fármacos, como puede ser su desarrollo clínico dificultado por la dispersión epidemiológica de sus pacientes y también las dificultades que puede suponer para un Sistema de Salud financiar un mercado que es, a priori, lleno de fármacos de altos precios.

Por último, se planteará una discusión sobre los logros obtenidos y las dificultades que han ido apareciendo con las primeras medidas.

3. Objetivos

1. Objetivo principal: conocer cuál es la situación actual de los medicamentos huérfanos en los países desarrollados en cuanto a:
 - a. Asignación de medicamento huérfano
 - b. Situación actual en Europa y Estados Unidos
 - c. Propuestas y medios para su investigación y desarrollo

2. Objetivos secundarios:
 - a. Conocer las propuestas para el desarrollo experimental
 - b. Conocer el efecto sobre los Sistemas Públicos de Salud

4. Criterios de asignación de un medicamento huérfano

Con la entrada en vigor de la ley conocida como Orphan Drug Act (ODA) en Estados Unidos y con el Reglamento 141/2000 a nivel europeo se establece por primera vez unos criterios objetivos para delimitar qué es un medicamento huérfano. A lo largo de este capítulo analizaremos los criterios que debe cumplir un medicamento para recibir dicho estatus, permitiéndole beneficiarse de diferentes ayudas e incentivos.

Antes de entrar en materia, querría aclarar una duda presente en gran parte del sector médico y sociedad en general. Muchas veces se asocia el concepto de medicamento huérfano al de enfermedad rara, aunque esto no va siempre relacionado. De hecho, este estatus es también asignado a enfermedades que, frecuentes a nivel global, no lo son en los países desarrollados y quedando entonces desatendidas, como podría ser el ejemplo de la malaria.

Agencia Europea del Medicamento

El 16 de diciembre de 1999 el Parlamento y el Consejo Europeo aprobaron el Reglamento 141/2000⁴. Dicho reglamento recoge el procedimiento comunitario de asignación de un producto médico como producto huérfano, así como los criterios de asignación del estatus de huérfano. En la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se creó un comité específico para las designaciones de medicamentos huérfanos, el Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Este comité está compuesto por un miembro de cada uno de los 28 estados miembros, tres representantes de organizaciones de pacientes nombrados por la Comisión Europea (CE), tres nombrados por la Comisión europea (propuestos por la EMA), uno por Islandia y uno por Noruega. Este Comité es, desde la aprobación de la regulación, el encargado de examinar todas las demandas de asignación de productos huérfanos y dar una opinión negativa o positiva siguiendo la correspondiente regulación.

El procedimiento para solicitar la autorización es centralizado, de forma que tiene efecto vinculante para toda la Unión Europea. Los criterios de asignación de un producto huérfano se cumplen cuando el promotor cumple los siguientes criterios:

- **Criterio de prevalencia:** el producto está diseñado para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una patología crónica o amenazante para la vida que afecta a no más de 5 cada 10.000 personas dentro de la Comunidad Europea.
- **Criterio de insuficiente recuperación de la inversión:** el producto está diseñado para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una patología amenazante para la vida, gravemente debilitante o crónica y que sin incentivos es poco probable que el mercado de productos médicos dentro de la CE vaya a generar suficientes beneficios como para compensar la inversión necesaria.

Para la asignación, debe cumplirse al menos uno de estos dos criterios y además uno de los siguientes:

- **Criterio de ausencia de método satisfactorio:** no debe de existir ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la patología en cuestión que haya sido autorizado en la CE.

- **Criterio de beneficio significativo:** en caso de que dicho método exista, el nuevo producto médico supondrá un beneficio significativo a todos los pacientes afectados

A nivel de la Unión Europea hay una serie de anotaciones que creo correspondiente indicar. La asignación de "medicamento huérfano" es una denominación oficial que es otorgada por las autoridades. Además, toda asignación es realizada en la fase previa al desarrollo clínico del fármaco, de forma que no implica que el producto satisfaga todos los criterios de eficacia y seguridad que autorizarán su futuro uso en el mercado. En resumen, la asignación no guarda relación directa con la posible utilidad clínica del medicamento sino con la incidencia y repercusión social de la enfermedad a tratar. En este sentido un medicamento que recibe la asignación puede que posteriormente no obtenga una aprobación de mercado⁴.

Intentando aclarar un poco la situación podría decirse que es la indicación de un producto la que es considerada como "huérfano", siendo posible que un producto desarrollado para una enfermedad frecuente pueda posteriormente ser declarado huérfano para otra indicación. El ejemplo de esto sería el sildenafil para la hipertensión pulmonar o la tobramicina inhalada para la fibrosis quística, ambos dos medicamentos de origen no huérfano que presentan ahora categoría de huérfano para dichas indicaciones. También es posible que un principio activo tenga varias designaciones de huérfano para diferentes enfermedades, aunque esto lo analizaremos más adelante en el trabajo.

Pasada la asignación, el producto puede recibir posteriormente una asignación de comercialización, la cual puede ser de tres tipos⁶:

- **Normal**
- **Condiciona**l: cuando los datos no son todavía completos. Se otorgan para proporcionar un acceso precoz al tratamiento en necesidades médicas que no son satisfechas. El desarrollador tiene la obligación de realizar estudios adicionales y debe renovar anualmente la autorización hasta que haya completado los estudios, momento en el cual pasa a tener una autorización normal.
- **Bajo circunstancias excepcionales:** cuando el desarrollador demuestre que no es posible proporcionar datos completos con respecto a la eficacia y seguridad del producto para el cual solicita la autorización. Suele ser debido a la rareza de la enfermedad a la que está indicado, el escaso conocimiento científico en el área a tratar o por consideraciones éticas en la recopilación de esos datos. La información es revisada de forma anual para reevaluar el balance beneficio-riesgo.

Cuando un fármaco recibe una "autorización condicional", se prevé que en un tiempo relativamente breve se generen suficientes datos clínicos para avanzar hacia una autorización normal. Sin embargo, en el caso de las autorizaciones por "circunstancias excepcionales" no se espera que eso sea posible⁷. A fecha de 22 de abril de 2015, de los 82 medicamentos huérfanos autorizados en Europa, 9 tenían una autorización condicional y 15 bajo circunstancias excepcionales⁶.

Food and Drug Administration en los Estados Unidos

A nivel de los Estados Unidos (E.E.U.U.) es la Food and Drug Administration (FDA) quien asigna y regula estos productos y el O.D.A. donde indica el criterio a cumplir, en este caso un criterio único.

El O.D.A proporciona estatus de medicamento huérfano a todo fármaco y/o producto biológico diseñado para proporcionar seguridad y eficacia en el tratamiento diagnóstico o prevención de enfermedades/procesos raros que afectan a menos de 200.000 personas en los USA, o que afectan a más de 200.000 personas, pero no se espera que vayan a reponer el coste de desarrollo y comercialización del fármaco⁸.

Colaboración entre la EMA y la FDA

Cuando se regularon los mercados de productos huérfanos a ambos lados del atlántico, uno de los problemas que surgía a las empresas farmacéuticas interesadas en este campo era que necesitaban realizar dos solicitudes separadas.

En noviembre del 2007 y como parte del "Framework for Advancing Transatlantic Economic Integration" que tenía como función facilitar el comercio entre los Estados Unidos y la Unión Europea, se marcó el objetivo de una aplicación común para la EMA-FDA de medicamentos huérfanos. Los requisitos de asignación son diferentes en ambos lados del atlántico, con diferencias a nivel de prevalencia, gravedad y criterio de beneficio significativo. Sin embargo, a pesar de estas desigualdades, entre los años 2000 y 2005 el 90% de las aplicaciones de estos productos habían recibido una opinión favorable en ambas regiones, lo cual indica una mayor existencia de similitudes que de diferencias. A día de hoy ya existe este formulario de aplicación común EMA-FDA, y desde su lanzamiento el 60% de las demandas han utilizado el susodicho formato⁹.

5. Situación Actual en los E.E.U.U.

La aprobación del O.D.A. en Estados Unidos en el año 1983 abrió una nueva época para los medicamentos huérfanos. Este impulso en su investigación supuso también que el país norteamericano sea, a día de hoy, una de las referencias para estudiar la evolución de estos fármacos y del efecto de políticas enriquecedoras. En los 8-10 años previos a la aprobación de la ley, solo 10 medicamentos huérfanos habían recibido aprobación de mercado. 25 años después su implantación (2008), la FDA había asignado 1892 productos huérfanos, con 326 ya aprobados en mercado, representando 247 fármacos para tratar más de 200 enfermedades raras¹⁰. Este dato es un buen indicador del éxito de dichas iniciativas. A lo largo de este capítulo vamos a analizar el efecto de este acto y lo que ha supuesto en el estado norteamericano.

Ventajas para la industria

El ODA supuso una serie de incentivos para la industria farmacéutica que incluyen¹¹:

- **7 años de exclusividad de mercado.** Esta exclusividad es independiente del sistema de patentes y además comienza una vez que el producto es aprobado en el mercado, no perdiendo parte de su protección durante su desarrollo. Una vez que un producto obtiene la exclusividad de medicamento huérfano, la FDA no puede aprobar nuevos productos o genéricos para el mismo producto o para la misma indicación de enfermedad rara. Sin embargo, sí que puede un mismo producto obtener aprobación para diferentes indicaciones. Tampoco se limita en el número de medicamentos que pueden ser designados para una enfermedad específica, lo cual permite beneficiarse a los pacientes de diversas alternativas y puede suponer una competición que acabe en precios más bajos.
- **Crédito fiscal por la mitad de los costes de desarrollo**
- **Becas para la investigación y desarrollo**
- **Vías rápidas (fast-track) de desarrollo y aprobación**
- **Acceso al Investigational New Drug Program and preapproval**
- **Waived drug application fees**

Cuando un medicamento desarrollado muestra evidencia de que cumple los criterios de asignación descritos en el capítulo 2, y además muestra datos indicadores de un efecto terapéutico, la FDA garantiza la asignación de producto huérfano para una enfermedad concreta. Como podemos ver en la *figura 1*, desde mediados de los 90s, el número de asignaciones por año (en gris en la figura) para este tipo de medicamentos se ha doblado, pasando de 57 en el año 1996 hasta 165 solamente en el 2008¹⁰. A la vez, el número anual de medicamentos que han sido aprobados en mercado (en naranja) se ha mantenido constante.

Figura 1. Asignación de productos huérfanos por año, desde 1983 hasta 2008. Tomada de Braun MM, et al, 2008¹⁰.



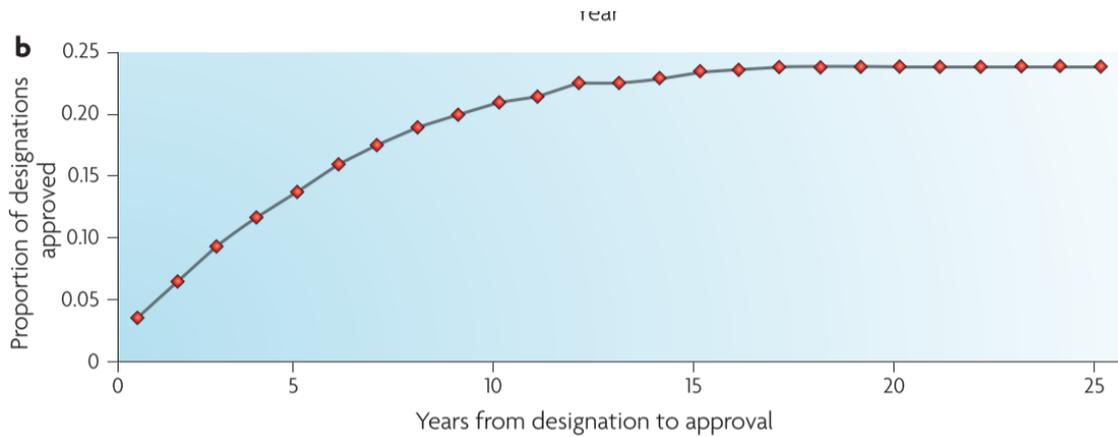
En el momento actual, los medicamentos huérfanos representan una proporción en aumento en el porcentaje de nuevas aprobaciones por la FDA, siendo de un 30% en los últimos años (según estudio de 2005-2010). Cabe además resaltar que de los 616 principios activos de medicamentos huérfanos, un 82% son nuevas moléculas¹².

Uno de los incentivos del ODA son las vías rápidas de desarrollo y aprobación. Al acelerar estos procesos reducimos costes para las empresas que deciden investigar en medicamentos huérfanos, ya que las primeras fases del desarrollo clínico suponen el mayor gasto en investigación. Además, aceleramos el acceso de medicamentos terapéuticos a la población afectada por estas enfermedades.

Otro de los resultados de estas políticas podemos verlo el tiempo de aprobación de estos productos, donde el 72% de los medicamentos aprobados en mercado obtuvieron la aprobación en los primeros 5 años, la mayoría en el primero (8). El corto periodo de desarrollo también puede estar relacionado con la reducción de la duración y complejidad de los estudios clínicos debido a tamaños poblacionales más pequeños por la dificultad de encontrar candidatos.

La figura 2 representa una tabla de análisis de la proporción acumulada de medicamentos huérfanos asignados que recibieron aprobación de mercado desde el año 1983 hasta agosto de 2008. En el estudio se analizaron 326 asignaciones que fueron luego aprobadas. Como resultado se obtuvo que la proporción acumulada de medicamentos que obtuvieron aprobaciones alcanzó su máximo a los 17 años después de la petición, siendo 24% el máximo porcentaje de demandas que obtuvieron una valoración positiva. La mayoría de las aprobaciones tuvieron lugar pronto después de la asignación, la mitad (12%) en los primeros 4 años¹⁰.

Figura 2. Proporción acumulada de medicamentos huérfanos asignados que recibieron aprobación de mercado entre 1983 y 2008. Tomada de Braun MM, et Al, 2008¹⁰.

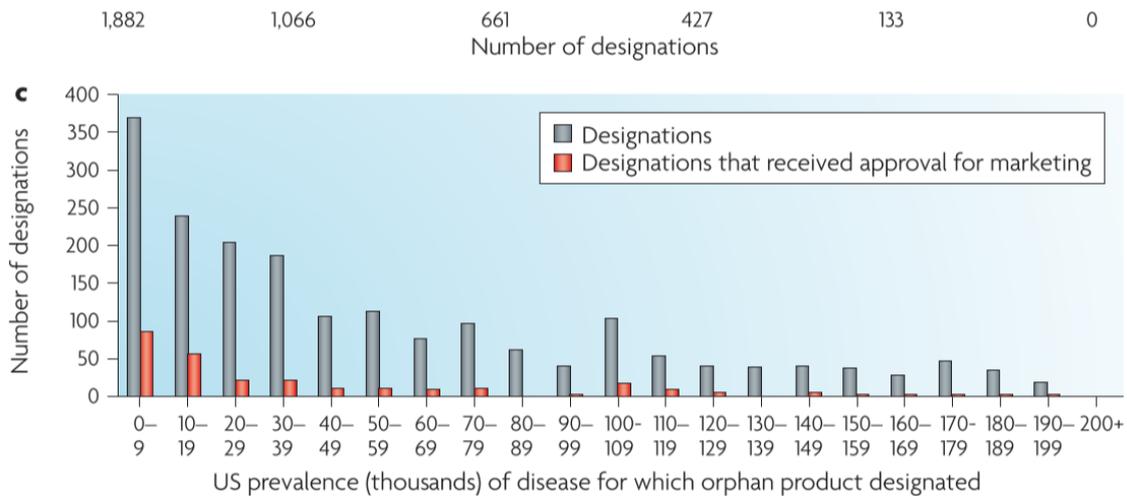


Campos de mayor presencia de los medicamentos huérfanos

Otro de los puntos interesantes es ver para quien van dirigido este tipo de medicamentos. Dentro de las enfermedades raras existen patologías con mayor o menor incidencia. El interés comercial de las industrias farmacéuticas podría hacer pensar que la mayoría de los medicamentos desarrollados tuvieran indicación para el grupo de enfermedades raras de mayor prevalencia, sin embargo, esto no es así.

La mayoría de las más de 6.000 enfermedades raras estimadas tienen una prevalencia total baja, de entre 0-199,999 pacientes. Además, existe una fuerte relación inversa entre la prevalencia de la enfermedad en los Estados Unidos, y el número de designaciones ($r = -0,81$; 95 EE con IC $-0,55$ a $-0,92$) y aprobaciones ($r = -0,70$; 95% EE con IC $-0,35$ a $-0,87$) que reciben por parte de la FDA¹³. Estos resultados concuerdan con los plasmados en la *figura 3*, donde se aprecia que menores prevalencias muestran mayores frecuencias de asignación (gris) y aprobación de mercado (naranja)¹⁰. Profundizando más en este aspecto se puede observar que la proporción de asignaciones que tuvieron luego aprobación fue del 20% para medicamentos orientados a menos de 20.000 o 10.000 pacientes¹⁰. Estos hechos muestran que no existe evidencia de mayores inconvenientes para el desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras menos prevalentes y que el O.D.A. no favorece necesariamente el desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras más prevalentes.

Figura 3. Numero de asignaciones según prevalencia, tomada de Braun MM, et Al, 2008¹⁰.



Dentro de los diferentes campos de las enfermedades raras los productos oncológicos resultan ser los más lucrativos y los que más se ven en aumento. Además, esto está relacionado con el hecho de que los quimioterápicos son frecuentemente usados en diferentes tipos de cáncer e incluso fuera de las indicaciones estándar. Esto puede estar suponiendo que los investigadores se estén centrando en los productos oncológicos frente a otras patologías. Además, las actuales clasificaciones de los tumores basándose en técnicas moleculares hace que una gran parte de los cánceres puedan considerarse enfermedades raras. Existe por ello controversia sobre si este tipo de productos tan lucrativos deban beneficiarse de las ventajas que presentan los medicamentos huérfanos.

Las enfermedades raras pueden tener más de un medicamento huérfano asignado, como demuestran los números, habiendo 326 medicamentos aprobados para sólo 200 enfermedades raras. El déficit de hormona de crecimiento y el SIDA representan las patologías con un mayor número de asignaciones. Además, existe gran variedad de asignaciones incluso dentro de las enfermedades mejor tratadas, dentro de las 16 enfermedades con el mayor número de aprobaciones la proporción varía desde 12% para el cáncer de ovario a 69% para el déficit de hormona de crecimiento y 80% para la pubertad precoz¹⁰.

Por último, resaltar que como comentado en el anterior capítulo, un medicamento huérfano puede presentar más de 1 indicación. Sin embargo, esto no suele ser la normal a nivel de las asignaciones y en la práctica tres cuartos de los medicamentos (912 de 1.243) solo presentan una indicación¹⁰.

6. Situación actual en la Unión Europea

En el año 2000 la Unión Europea aprobó la regulación sobre los medicamentos huérfanos con el objetivo de beneficiar a los pacientes que padecen enfermedades raras graves y que, a día de hoy, no presentan y siguen sin presentar un tratamiento satisfactorio. Desde entonces ha habido más de 850 asignaciones para medicamentos huérfanos y más de 60 han recibido aprobación de mercado¹⁴.

A lo largo de este capítulo analizaremos los incentivos que la Comunidad Europea ha propuesto para estos fármacos, así como sus resultados analizando la situación actual en nuestro continente.

Incentivos

En este apartado analizaremos de forma más concretas las propuestas de la Unión Europea (UE) para estos medicamentos.

Asistencia de protocolo: las sociedades desarrolladoras podrán demandar asistencia de protocolo libre de coste por la EMA. Esto supone una gran ventaja para el desarrollo de medicamentos huérfanos, especialmente para pequeñas y medianas empresas. Las compañías pueden consultar dudas sobre las regulaciones, los requisitos del producto y sobre los aspectos no clínicos del desarrollo, así como sobre el diseño de los ensayos clínicos necesarios para satisfacer las demandas que regulan la demostración y seguridad del estudio. En los casos en los que el medicamento haya recibido la asignación debido al criterio de beneficio significativo, se podrán plantear cuestiones sobre el cumplimiento de este criterio. El procedimiento es idéntico al de demanda de ayuda científica. Esto reduce las dudas en los procesos de regulación y disminuye el tiempo que se tarda en aprobar el fármaco. De los 63 fármacos aprobados hasta diciembre de 2010, el 46% había recibido asistencia de protocolo¹⁴.

Proceso centralizado: la regulación comunitaria número 726/2004 determina que es obligatorio, para todos los medicamentos huérfanos, que sean autorizados por procedimiento centralizado¹⁵. Esto da acceso a 29 países en Europa (27 estados miembros, además de Noruega e Islandia). Posteriormente, la autorización de mercado para medicamentos huérfanos en Europa también se beneficia de reducciones de tasas.

Exclusividad de mercado: el artículo 8 de la regulación comunitaria número 141/2000 garantiza exclusividad de mercado durante de 10 años, protegiendo al medicamento frente a otros productos similares que puedan ser autorizados en la U.E. con la misma indicación terapéutica. Existen 3 derogaciones a esta norma:

- El consentimiento del promotor
- Falta de stock
- La existencia de un nuevo producto que, aunque similar, pueda demostrar una “superioridad clínica”, es decir, mayor seguridad o eficacia.

La exclusividad de mercado ha dado lugar a que algunos autores piensen en ello como el promotor de un monopolio¹⁶. Sin embargo, las 3 derogaciones hacen que esto no sea así. La tercera derogación (*significant benefit*) evita que no se investiguen nuevos fármacos para una misma condición. Diversos medicamentos huérfanos han sido aprobados para el tratamiento de mismas enfermedades gracias a esta derogación. Ejemplos de ellos son múltiples fármacos aprobadas para el tratamiento de patologías como Leucemia Mieloide Crónica, Hipertensión pulmonar o carcinoma de células renales¹⁴.

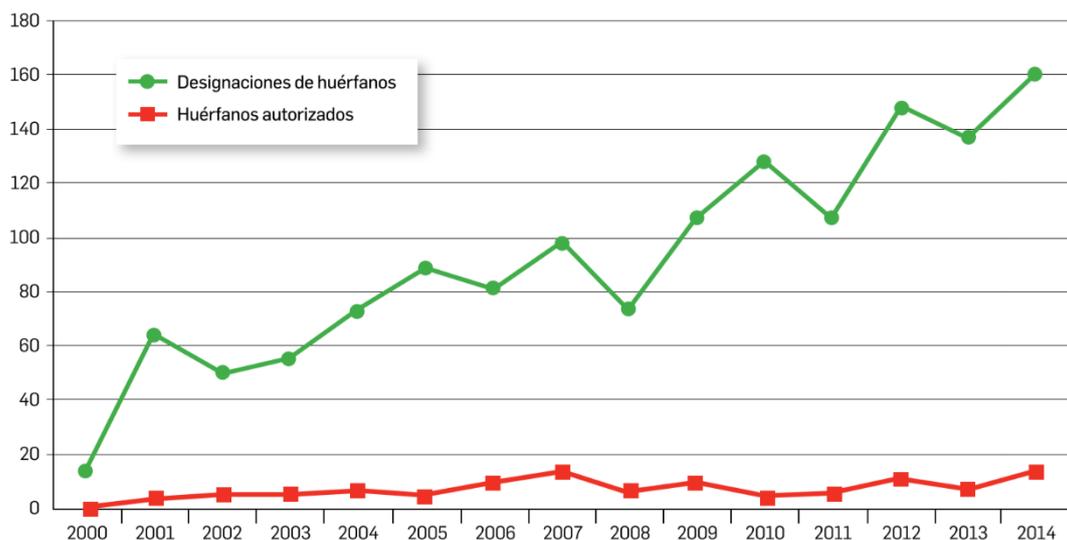
Ayudas nacionales: el artículo 9 de la regulación comunitaria número 141/2000 pide a los estados miembros que den ayudas para el desarrollo de estos medicamentos. Los estados miembros deben comunicar a la UE información detallada sobre las medidas tomadas, las cuales deben ser actualizadas y publicadas de forma regular.

Programas de investigación comunitarios: La U.E. se compromete a promover de forma continua la investigación en el ámbito de las enfermedades raras a través de sus framework programmes¹⁷. Estos programas de investigación representan, en muchas situaciones, estudios de ámbito comunitario incluyendo varios países con el fin de conocer la historia natural de estas enfermedades, así como su fisiopatología y el desarrollo de medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

Resultado de los incentivos

10 años más tarde de la entrada en vigor de la regulación, el COMP había recibido 1.235 demandas de asignaciones, con un total de 850 opiniones positivas¹⁴. Como podemos ver en la *figura 4* el número de asignaciones no ha dejado de aumentar desde la aprobación de la regulación, pasando de menos de 10 asignaciones en el año 2000 a más de 160 en el año 2014⁶. Sin embargo, al igual que en Estados Unidos, las autorizaciones de mercado no han mostrado un gran aumento. Esto último se debe en parte a que el gran incremento en asignaciones de los últimos años tardará algunos años en verse reflejado en futuras aprobaciones de mercado.

Figura 4. Crecimiento de las asignaciones de medicamentos huérfanos en la EMA, tomada de Javier G., 2015⁶.



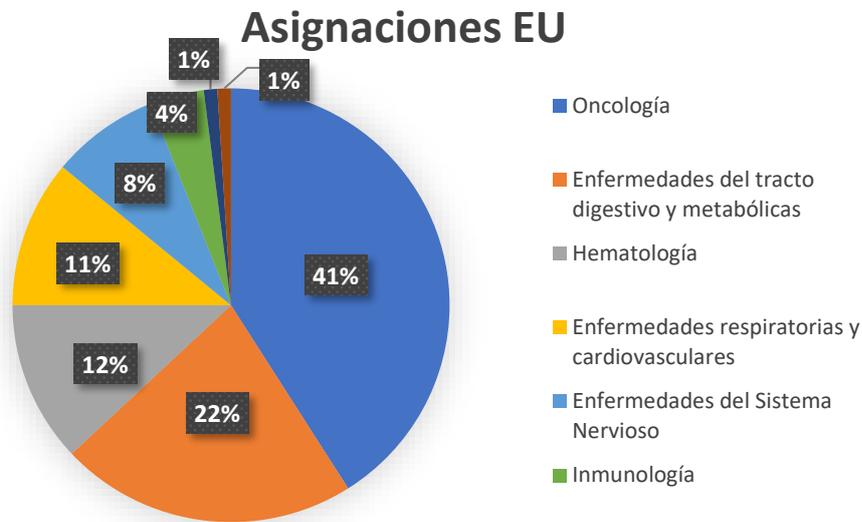
El éxito de las demandas de asignación es del 70%, siendo el tiempo mínimo de evaluación 60 días, lo cual se obtiene en aproximadamente el 70% de los casos. Esto es un reflejo del éxito de las propuestas de la C.E. A día de hoy, el tiempo medio entre que un medicamento recibe asignación hasta que es aprobado en el mercado es de 2,8 años, lo que refleja que algunos productos recibieron asignación en una fase ya avanzada del desarrollo¹⁴.

Al igual que en Estados Unidos, un medicamento huérfano puede presentar más de 1 indicación. Sin embargo, esto sigue sin ser la regla. Hasta el año 2011 solo existía 1 medicamento huérfano con 6 indicaciones y 5 medicamentos con 2 indicaciones¹⁴.

A nivel de relación entre prevalencia de la patología y número de asignaciones los estudios muestran resultados similares a los Estados Unidos, agrupándose el mayor número de indicaciones a las patologías que afectan a menos de 1 cada 10.000 pacientes (lo que se traduciría a unos 50.000 pacientes en la U.E.); agrupando al 52% de las indicaciones¹⁰. Este dato indica, al igual que en los E.E.U.U., la importancia de los incentivos para la investigación en las enfermedades raras.

Como podemos ver en la *figura 5*, dentro de los diferentes campos de las enfermedades raras, la oncología toma, al igual que en E.E.U.U. la mayor parte de las asignaciones, con un 41% de estas siendo agentes antineoplásicos¹⁴.

Figura 5. Asignaciones de productos huérfanos según campo médico, modificada del Comité para Medicamentos Huérfanos, 2011¹⁴.



Por último, conviene remarcar que aproximadamente el 30% de las asignaciones de estos fármacos están clasificadas como tratamientos innovadores. Son medicamentos que usan nuevas técnicas y productos, con un abanico desde la nanotecnología hasta los anticuerpos monoclonales. Gran parte del aumento de estas asignaciones se ha centrado en terapias celulares, siendo un ejemplo reciente la terapia alogénica ex vivo de células del cordón umbilical, que recibe asignación de medicamento huérfano para diferentes tipos de cáncer¹⁸.

7. Propuestas para el desarrollo de los medicamentos huérfanos

A nivel europeo las enfermedades raras fueron identificadas por primera vez como una prioridad para la salud pública el 24 de Noviembre de 1993. Este reconocimiento supuso la promoción de diferentes proyectos y la creación del Rare Disease Task Force¹⁹. Más tarde llegaría la regulación de estos medicamentos en el año 2000 con los incentivos ya explicados en el anterior capítulo.

A lo largo de este capítulo expondremos los diferentes recursos propuestos por la Comunidad Europea para dar visibilidad a las enfermedades raras y para lograr el desarrollo de los medicamentos huérfanos.

Implementation report

Uno de los problemas que plantean estas enfermedades raras es su dispersión geográfica, siendo necesaria una cooperación internacional que concentre todas las actuaciones en este campo. Para solventar esta dispersión la C.E. ha ido avanzado con la intención de generar redes intracomunitarias. A finales de 2009 la C.E. publica un informe llamado Implementation Report con los desafíos que Europa debía afrontar en el campo de las enfermedades raras, así como diferentes estrategias para solventarlos²⁰. En este apartado vamos a resumir las propuestas planteadas en el informe, así como sus resultados, en 8 puntos.

1. Estrategias nacionales y planes en el campo de enfermedades raras. Con el objetivo de lograr que los diferentes países de la U.E. crearan proyectos nacionales que satisfagan las necesidades de los pacientes afectados por las enfermedades raras se creó la European Commission Activities (proyecto de abril 2008 a marzo 2011)²¹. El proyecto involucró a autoridades médicas nacionales de 21 Estados Miembros y juntó a 57 asociaciones y colaboradores de 34 países. Sirvió de base para la adopción del EUCERD Recommendations on Core Indicators for Rare Disease National Plans/Strategies²². La EUCERD Joint Action cubrió un periodo de 42 meses (Marzo 2012 a Agosto 2015).

Esto supuso que, a finales del proyecto, 14 estados miembros (entre ellos España) presentaran ya estrategias nacionales en este campo. Otros 7 presentaban además proyectos ya avanzados de futuros planes nacionales.

2. Homogeneizar la definición de enfermedades raras. A pesar de que existe una definición clara de enfermedad rara a nivel de la Comunidad Europea, luego existen diferentes definiciones en diferentes países. Durante el informe los diferentes estados se comprometieron a homogeneizar estas clasificaciones, con el objetivo de poder usar bases de datos comunes que faciliten la investigación de estas patologías en el continente.

3. Homogeneizar la clasificación de las enfermedades raras. Además de los problemas de definición, todos los Estados Miembros utilizan el International Classification of Diseases (ICD) ICD-9 ó ICD-10, donde la mayoría de las enfermedades raras están ausentes. En el caso del ICD-10, en Enero de 2015, de las 6.954 enfermedades recogidas por Orphanet, sólo 355 de ellas tenían un código único específico, haciendo imposible el seguimiento de pacientes con estas enfermedades en bases de datos de diferentes sistemas sanitarios tanto a nivel nacional como internacional^{23,24}.

La revisión de la International Classification of Diseases (ICD), principal instrumento a nivel mundial para identificación de enfermedades, se encuentra en su última etapa, estando la versión beta actual abierta a consulta pública y se espera su aplicación en la World Health Assembly planeada para este año 2017. En octubre de 2014, existen ya 5.400 enfermedades raras listadas en la base de datos de Orphanet que están respaldadas en la versión del ICD-11. Esto supone que cada enfermedad presentará un único identificador y representa un número 10 veces mayor que en el ICD-10. Se está también trabajando en compatibilizar los ORPHA códigos con el sistema ICD de clasificación^{23,24}.

Dotar de un código a cada enfermedad rara ayudaría a obtener un mejor conocimiento de los protocolos de cuidados sanitarios y de su impacto en los servicios sanitarios, así como en sus presupuestos. Además, la existencia de códigos específicos es esencial para evaluar el resultado de las estrategias europeas implementadas y a implementar, así como de los centros de expertos en dichas enfermedades.

3. Creación de Orphanet. Dentro del EU Health Programme (que incluye a todos los estados miembros) se potencia el uso del Orphanet Joint Action, una base de datos abierta, disponible en 7 idiomas y creada con el objetivo de juntar información de unas 6.000 enfermedades y permitir su consulta²⁵.

4. Potenciar la investigación en enfermedades raras. Se proponen diferentes proyectos de investigación donde a nivel comunitario destaca el Health Theme of the Framework Programs (FP) 7 Cooperation Programme (2007-2013), formado por 120 colaboradores con un presupuesto de 620 millones de euros y el proyecto International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) de principios del 2011, cuyo objetivo es, para el año 2020, haber generado 200 nuevas terapias para enfermedades raras y nuevos medios diagnósticos²⁶. Ambos proyectos centran parte de sus esfuerzos en estimular una mayor coordinación en la investigación de enfermedades raras a nivel global.

5. Centros de expertos y redes de referencias europeas para enfermedades raras. Se reagrupan una serie de pilotos dentro del European Reference Networks, con el objetivo de identificar y coordinar los centros de expertos en estas enfermedades. Para agrupar los expertos en enfermedades raras a nivel europeo se crea el Rare Best Practices Project, un proyecto de 4 años (enero 2013-diciembre 2016), cofundado por el FP7 y cuyo objetivo es elaborar y estandarizar y procedimientos para el desarrollo y evolución de guías de prácticas clínicas para enfermedades raras y establecer un consenso en la metodología.

6. Potenciar la inferencia de las asociaciones de pacientes. Dar poder a las organizaciones de pacientes es un punto esencial para identificar las necesidades de estos. Según Orphanet, a finales de 2013, había 2512 organizaciones de pacientes²⁷. La importancia que presentan estas asociaciones cobran realidad en Europa en el COMP, donde de los 36 miembros, 3 son representantes de estas organizaciones.

7. Designación centralizada y acceso al mercado de los medicamentos huérfanos. Busca lograr que la disponibilidad de los medicamentos huérfanos sea una realidad en todos los estados miembros mediante la realización de procedimientos centralizados en

la designación de productos médicos para enfermedades raras. En enero de 2015 existían ya en Europa más de 90 medicamentos huérfanos, sin embargo, su accesibilidad no es la misma en todos los estados. Esto en parte es debido a que las decisiones de precio y reintegro son una competencia nacional dentro de la C.E. Se crea el grupo de trabajo Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products, que tiene como objetivo principal el acceso real a los productos huérfanos.

Objetivos del Sistema Nacional de Salud

Las estrategias europeas supusieron en España la creación de un plan nacional para solventar los desafíos de las enfermedades raras por parte del Ministerio de Sanidad en el año 2013²⁸. Este puede verse en la resumido la *figura 6*⁶:

Figura 6. Plan nacional del Estado Español, tomada de Javier G., 2015⁶.

<p>Objetivo 11</p> <p>Garantizar la accesibilidad en tiempo y forma de los medicamentos huérfanos necesarios para el tratamiento de las enfermedades raras en todo el territorio nacional.</p> <p>Recomendaciones</p> <p>11.1 Favorecer el uso adecuado de estrategias regulatorias de autorización (por ejemplo, la autorización condicionada) que no retrasen el acceso a los medicamentos huérfanos.</p> <p>11.2 Establecer, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, un sistema de seguimiento y evaluación adecuado sobre las propuestas de nuevos tratamientos autorizados para enfermedades raras.</p> <p>11.3 Favorecer los programas de acceso precoz antes de la autorización promoviendo un uso juicioso del uso compasivo de medicamentos en investigación que no compita y sean complementaria con el programa de investigación clínica y las estrategias regulatorias de autorización condicionada.</p> <p>11.4 Mejorar las herramientas de información on-line sobre medicamentos para el tratamiento de las enfermedades raras que faciliten el acceso de profesionales, pacientes y la sociedad en su conjunto a información de calidad (por ejemplo, ficha técnica, prospecto, informe público de evaluación, e informe de posicionamiento terapéutico)</p> <p>11.5 Impulsar y promover que los laboratorios comercializadores de medicamentos huérfanos aporten datos fármaco-epidemiológicos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde la puesta en el mercado de sus productos.</p> <p>11.6 Valorar e impulsar desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los estudios de evaluación de la seguridad de los medicamentos huérfanos dentro del actual sistema de Farmacovigilancia.</p> <p>11.7 Fomentar la evaluación sobre la efectividad de los medicamentos huérfanos, con el fin de mejorar los procedimientos de tramitación desde las etapas de desarrollo preautorización.</p> <p>11.8 Optimizar los plazos en el procedimiento de fijación del precio de los medicamentos huérfanos que hayan obtenido la autorización de comercialización en el marco de los criterios que se establezcan de acuerdo con la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.</p> <p>11.9 Promover la obtención de información del uso de medicamentos huérfanos en la práctica clínica en colaboración con las Comunidades Autónomas.</p> <p>11.10 Promover el intercambio de información entre las Comunidades Autónomas y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en cuanto a dificultades de suministro en las presentaciones comercializadas, favoreciendo así su trazabilidad.</p> <p>11.11 Promover, desde el Sistema Nacional de Salud, mecanismos que permitan informar y asesorar sobre la prescripción correcta de los tratamientos en enfermedades raras.</p>	<p>11.12 Evitar la inequidad en el acceso de pacientes con enfermedades raras a los medicamentos huérfanos en los diferentes centros y servicios sanitarios y entre las Comunidades Autónomas a través de la creación de un comité asesor de medicamentos huérfanos y terapias para las enfermedades raras.</p> <p>11.13 Desarrollar protocolos de posicionamiento terapéutico en el Sistema Nacional de Salud.</p> <p>11.14 Promover, desde el Sistema Nacional de Salud, mecanismos de colaboración económica solidaria entre Comunidades Autónomas para mejorar la provisión y el acceso a medicamentos huérfanos de forma equitativa en el Sistema Nacional de Salud.</p> <p>11.15 Promover la consulta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con las organizaciones de pacientes antes de la suspensión o revocación de la autorización de comercialización de medicamentos y/o productos farmacéuticos destinados al tratamiento de las enfermedades raras.</p> <p>11.16 Facilitar información de aquellos preparados para tratar las enfermedades raras que sin estar comercializados, sería factible elaborar en Oficinas de Farmacia Servicios de Farmacia con el fin de dar una homogeneidad en el territorio nacional.</p> <p>Objetivo 12</p> <p>Potenciar la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos y tratamiento de alta complejidad.</p> <p>Recomendaciones</p> <p>12.1 Impulsar mecanismos que potencien el desarrollo de los medicamentos huérfanos por las empresas farmacéuticas y de biotecnología que complementen las ayudas y medidas adoptadas en la Unión Europea.</p> <p>12.2 Mantener la consideración de los medicamentos huérfanos y tratamientos de alta complejidad en enfermedades raras como líneas prioritarias de investigación dentro de los Planes Nacionales de I+D+i.</p> <p>12.3 Posibilitar y agilizar la transferencia de resultados de investigación.</p> <p>12.4 Fomentar la investigación independiente de los medicamentos huérfanos.</p> <p>12.5 Estudiar mecanismos de retorno de la inversión en la investigación de medicamentos huérfanos que sean alternativos al precio del medicamento.</p>
---	---

8. Impacto de los medicamentos huérfanos en el mercado

El pequeño mercado relacionado con las enfermedades raras se ve obligado a presentar altos precios para que los ingresos superen las inversiones, lo que genera que los medicamentos huérfanos sean generalmente más caros que los no huérfanos.

Sin embargo, 1 de cada 10 fármacos de la lista de los más caros es huérfano. Lo que podría implicar que el beneficio potencial de los medicamentos huérfanos es por ello tan grande como el de los no huérfanos²⁹. Además, el mercado de los medicamentos huérfanos se espera que llegue a alcanzar los 176 mil millones de dólares para el año 2020, alcanzando un 19% del total de las prescripciones de marca³⁰.

A lo largo de este apartado vamos a analizar cómo se encuentran los medicamentos huérfanos dentro del mercado, cuáles son los más exitosos y alguno de los factores relacionados con dicho éxito. Posteriormente habrá un segundo apartado para analizar el precio de estos medicamentos en comparación con otros de similares características.

El mercado

El mercado de medicamentos huérfanos fue valorado de 50 mil millones de euros a nivel mundial a finales de 2011, siendo los medicamentos huérfanos aproximadamente el 6% del gasto del mercado total de medicamentos³¹.

La tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR), medida utilizada para describir el crecimiento sobre un periodo de tiempo, de las empresas dedicadas a medicamentos huérfanos entre el 2001 y el 2010 fue del 25,8%, frente al 20,1% de los no huérfanos. Esto, junto al importante aumento del número de aprobaciones de medicamentos huérfanos, sugieren que el CAGR de los medicamentos huérfanos puede superar al de los no huérfanos en los próximos 30 años³¹.

Los medicamentos huérfanos también registran mayores márgenes de beneficio, debido a ensayos clínicos de menor duración, ayudas a la investigación y desarrollo, menores costes de mercado y el "*premium pricing*"³². Sin embargo, no está claro si esto se traduce a mayores beneficios para las empresas^{12,33}. Algunos estudios cruzados de pequeñas muestras concluyeron que las empresas de medicamentos huérfanos no obtuvieron el mismo nivel de logros que otras compañías. Sin embargo, esto no concuerda con la evidencia de la rápida evolución que están teniendo los medicamentos huérfanos y con la expansión que está teniendo este sector en las grandes compañías farmacéuticas. Los medicamentos huérfanos y sus asignaciones en EU se han triplicado entre 2000 y 2008 y el número total de empleos en departamentos trabajando con estos productos se ha duplicado en esos mismos años³⁴.

Un estudio publicado por el Centre for Health Economics and Medicines Evaluation de la Universidad de Bangor en la revista científica PLOS one resolvía que las compañías farmacéuticas con autorización de mercado están asociadas a un mayor valor de mercado y a mayores beneficios que compañías que no generan medicamentos para enfermedades raras³¹.

El gran potencial de estos productos se puede mostrar con el ejemplo de Soliris. En el año 2010, Solaris alcanzó el título del medicamento más caro de la industria

farmacéutica, con un precio superior a 409.000\$ por año de tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, una enfermedad rara hematológica que supuso un total de 541 millones de dólares para la empresa farmacéutica Alexion Pharmaceuticals³⁵.

Aunque como ya fue analizado el segundo capítulo del trabajo, la mayoría de los medicamentos huérfanos presentan una sola indicación. Sin embargo, esto no se cumple cuando miramos los medicamentos huérfanos más exitosos en el mercado. De los 10 más exitosos, 6 tenían más de una indicación y obtuvieron un valor máximo aproximado de 34 mil millones de euros de potenciales ingresos, mucho mayor que los 8 mil millones para los medicamentos con una sola indicación³¹.

El precio de los Medicamentos Huérfanos

En el año 2013 se publicó un artículo en la revista de Orphanet donde Pierrick Rollet and co. evaluaban el precio de los medicamentos huérfanos³⁶. Estudiando dichos medicamentos aprobados en la U.E. entre 2000 y 2012 se puede observar que no son tratamientos homogéneos, siendo mejor clasificarlos en 4 categorías que nos permitirán para analizar sus costes de forma más justa. Estas 4 categorías son la siguientes:

- Medicamentos huérfanos oncológicos (44%)
- Fármacos que han recibido indicación de medicamento huérfano como segunda indicación (10%), desde la perspectiva de precio se usa la indicación inicial como referencia
- Fármacos huérfanos que reciben una segunda indicación huérfana (16%), también se utiliza su primera indicación como referencia de precios
- Medicamentos huérfanos nuevos en mercado no oncológicos (30%)

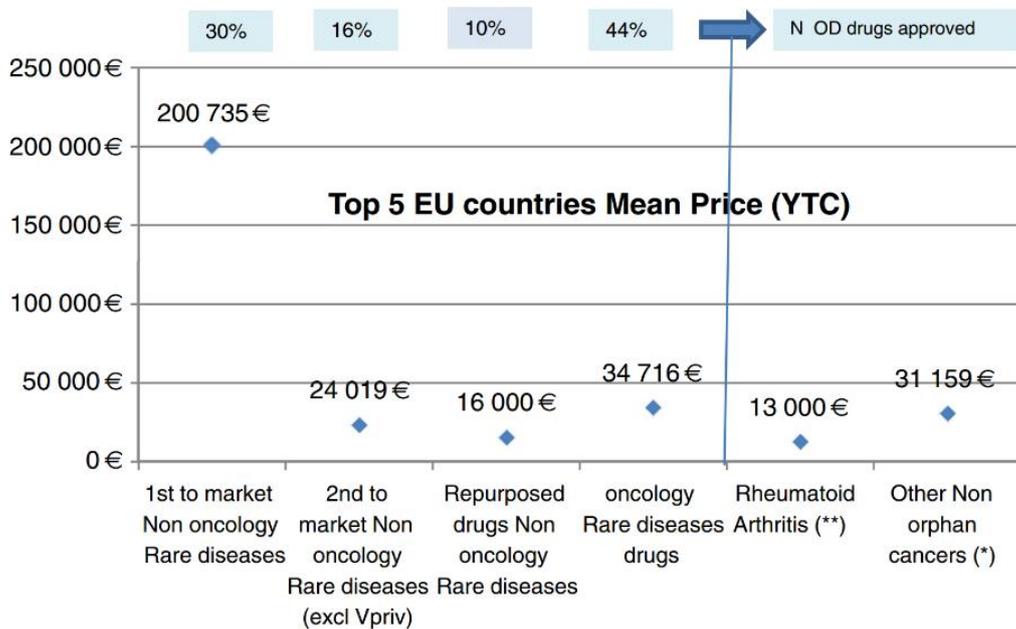
A lo largo de un estudio se comparó el precio de estas categorías con el precio anual de tratamiento de enfermedades no huérfanas pero que requieren tratamiento hospitalario, para asemejar las indicaciones de los medicamentos huérfanos. Se obtuvieron muestras para el estudio a lo largo de los 5 países más habitados de Europa (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido)³⁶.

El resultado del estudio mostró que el precio de los medicamentos huérfanos nuevos en mercado no oncológicos representa un elevado precio medio de 200.00€ por paciente por año. Por el contrario, segundas indicaciones desde huérfanos o no huérfanos presentan precios de entre 16.000 y 24.000€, asemejándose al coste del tratamiento de la Artritis Reumatoide. Se utilizó esta enfermedad como referencia al ser una patología carácter crónico y cuyo tratamiento es en gran parte hospitalario, como es el caso de la mayoría de las enfermedades raras³⁶.

A nivel de productos oncológicos, los medicamentos huérfanos presentan una media de coste de unos 35.000€ por paciente, parecido a otros no huérfanos³⁶.

En resumen, a pesar de la percepción general de que son fármacos de alto coste, es necesario diferenciar las diferentes categorías de estos fármacos. La mayoría de los medicamentos huérfanos, un 70%, presentan un espectro de precio parecido a otros tratamientos no huérfanos de nivel hospitalario, siendo solo un 30% los que presentan precios muy elevados, sobre todo a nivel de las indicaciones no oncológicas³⁶. Estos datos pueden mostrarse de manera visual en la *figura 7*³⁶.

Figura 7. Distribución del precio de los medicamentos huérfanos según su categoría en los 5 estados europeos más poblados, tomada de Rollet P, et al, 2013³⁶.



9. Impacto de los medicamentos huérfanos en los Sistemas Públicos de Salud

Uno de los problemas que presentan los medicamentos huérfanos para un Sistema de Salud Público es que no pueden ser analizados por los mismos estándares a los que sometemos a otros medicamentos. En la Europa actual utilizamos el valor de coste-efectividad, basado en años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC), como punto de referencia a la hora de financiar un producto, más en concreto usando el umbral de 30.000-45.000 €/AVAC en España³⁷.

Esta referencia no es aplicable en el caso de estos medicamentos debido a su elevado precio. Existen además otros problemas generales que han sido debatidos en este aspecto. Algunos investigadores hablan de un escaso "beneficio social", entendiendo como social al conjunto de la población. Otros profundizan más en esta visión utilitarista donde el coste oportunidad de estos medicamentos es demasiado alto y juzgan de excesivo el beneficio que representan para las farmacéuticas.

Igualdad Social

Un punto de partida necesario para debatir sobre este aspecto es conocer la opinión de la sociedad, es decir, qué es lo que esta espera y demanda de su Sistema Público de Salud. A pesar de que existe poca evidencia al respecto, hay un punto de partida presente en casi todas las sociedades, y es obtener el mayor beneficio para toda la sociedad. Esto mantiene el punto de vista utilitarista presentado antes. Sin embargo, en este planteamiento las enfermedades que afectan a pequeñas poblaciones pueden quedarse fuera del marco de financiación.

Para conocer más en concreto la opinión acerca de las enfermedades huérfanas, analizaremos 2 estudios recientes realizados a nivel nacional en Reino Unido y en Noruega. En dichos estudios se preguntaba a la población sobre si el estado debería o no invertir en este tipo de medicamentos, y bajo qué criterios.

En Reino Unido, el estudio mostró que la población no considera la rareza como una condición que requiere mayor financiación, salvo para el caso de las enfermedades clasificadas por "ultra-huérfanas" por el National Institute for Health and Care Excellence (prevalencia menor de 1 cada 50.000 personas). A nivel general la población no apoyaba una financiación especial para las enfermedades raras, salvo en caso de que no hubiera ninguna otra alternativa o que fueran enfermedades realmente graves. En estos casos sí se mostraban dispuestos a una mayor inversión siempre y cuando estos fármacos mantuvieran los estándares de calidad exigidos a los fármacos comunes. Esto se conoce como la "regla del rescate", que representa la obligación de asistencia de pacientes en situación de riesgo con independencia del coste³⁸.

En Noruega el estudio incluyó a 1.547 ciudadanos y mostró que no había evidencia de que la población estuviera dispuesta a financiar el sector de las enfermedades raras si esto se hacía a expensas de retirar dinero a las enfermedades más comunes. El estudio concluyó que la población opinaba que los criterios de financiación de este tipo de patologías deben ser los mismos que el de las patologías comunes³⁹.

Como resultado de este debate podemos concluir que existen dos nociones de igualdad. Una igualdad horizontal con la idea de mismo tratamiento (y con ello mismo gasto) para mismos, y otra igualdad vertical, distintos tratamientos (aceptando un mayor gasto) para distintos; haciendo mismos referencia a la población general y distintos a los que padecen enfermedades raras. Sin embargo, no queda claro qué tipo de noción debe ser representada en un Sistema Público de Salud y visto el elevado precio de los medicamentos huérfanos, sería necesario apoyarse en una igualdad vertical para su financiación.

Alternativas al coste-efectividad

Ante la especial situación de los medicamentos huérfanos es necesario utilizar aproximaciones diferentes al estudio de coste-efectividad. En caso contrario, nunca podremos responder a las demandas y necesidades de estos pacientes. Una de las principales alternativas planteadas son los análisis de variables múltiples, donde se valoran diferentes aspectos más allá del precio y la efectividad.

Dentro de estos análisis, podemos clasificarlos en dos tipos. Unos primeros que utilizan la rareza de la patología como una variable, siendo únicamente válidos para las enfermedades raras^{40,41}. Otros que no valoran la rareza, siendo entonces una alternativa válida para todo tipo de enfermedades.

En este apartado vamos a mostrar dos propuestas diferentes de cada tipo. Siendo una primera presente en la *figura 8*, publicada en el año 2012 en la revista Orphanet y que evalúa la rareza de la enfermedad⁴¹. La *figura 9*, que solo utiliza criterios de aportación terapéutica y de nivel de evidencia, fue publicada por el Negociado de Empresa e Industria de la Comisión Europea en el año 2014⁴².

Figura 8. Tabla de análisis de variables múltiples, modificada de Fellows y Hollis, 2013⁴¹.

Criterios	Precio		
	Bajo	Intermedio	Alta
Rareza enfermedad	>3/10.000	1-3/10.000	<1/10.000
Investigación realizada	Revisión bibliográfica	Construida sobre el conocimiento	Se inició un programa de investigación
Incertidumbre sobre la efectividad	Datos no concluyentes	Variables subrogadas adecuadas	Resultados clínicos robustos
Complejidad de la fabricación	Baja	Moderada	Difícil (biológicos o galénica compleja)
Seguimiento requerido tras la comercialización	Poco	Para responder a alguna cuestión específica	Estudios de eficacia y seguridad
Gravedad de la enfermedad	Morbilidad adulto	Mortalidad, invalidez adulto	Mortalidad, invalidez desde infancia
Existencia de alternativas	Sí	Si pero aporta importante mejora	No
Impacto sobre la salud	Bajo	Medio	Elevado
Única indicación de la molécula	No	Potencial para varias indicaciones	Sí

Figura 9. Tabla de análisis de variables múltiples, modificada de MoCa-OMP, 2014⁴².

criterio	Bajo	Medio	Alto
Alternativas disponibles/necesidades no satisfechas (incluyendo opciones no farmacológicas)	Sí, la nueva medicina no cubre una necesidad insatisfecha	Sí, pero sigue habiendo importante necesidad insatisfecha	Ninguna alternativa salvo cuidados paliativos. El nuevo medicamento cubre una importante necesidad insatisfecha.
Efectividad relativa, beneficio neto (mejoría clínica, calidad de vida, etc vs. Efectos secundarios, impacto social, etc) respecto a alternativas, incluido no tratamiento	Incremental	Importante	Curativo
Tasa de respuesta (basada en los mejores criterios clínicamente relevantes disponibles)	<30%	30-60%	>60%
Grado de certeza (documentación)	Prometedor, pero no bien documentado	Plausible	Inequívoco

Por último, también comentar que existen otros autores que consideran que cuando los medicamentos huérfanos exceden el umbral de coste-efectividad, para fijar los precios es necesario estudiar los costes reales de producción y desarrollo.

Unos pocos datos

El impacto de estos fármacos en el mercado europeo supone un 1-4,6% del gasto farmacéutico. Al contrario de lo que uno pueda pensar en primer momento, los fármacos de precio más caro son los que generan un menor impacto presupuestario. Un estudio realizado en Francia en el año 2011, mostraba que los medicamentos huérfanos oncológicos supusieron más del 60% del gasto farmacéutico en enfermedades huérfanas en 2010, siendo estos fármacos los de menor precio⁴³. Es decir, la mayoría del gasto esta agrupado en los medicamentos más baratos.

Estadísticas nacionales públicas muestran que, a pesar del elevado precio de estos productos, el efecto en los presupuestos es bajo debido al poco número de personas afectadas³⁶. El impacto está más concentrado en un pequeño número de fármacos, la mayoría oncológicos y cuyo precio no difiere mucho de otros productos oncológicos no huérfanos.

Como resumen del estudio se mostraba que lo que más determinaba el impacto de un medicamento en el porcentaje de gastos totales era el tamaño poblacional a tratar, y no el precio individual del producto.

10. Controversia

A lo largo del trabajo hemos ido analizando los ayudas que han propuesto los diferentes estados para el desarrollo de los medicamentos huérfanos. El conjunto de los incentivos ha logrado un aumento exponencial en la investigación de estos fármacos, pero sin embargo han surgido una serie de problemas que serán analizados a lo largo de este capítulo

Ensayos clínicos de menor calidad

La rareza intrínseca de las enfermedades raras genera dificultades a la hora de su investigación, estas dificultades la podemos agrupar en la siguiente lista⁴⁴:

- Pequeño número de pacientes disponibles para el estudio
- Dispersión geográfica de los pacientes
- Falta de conocimiento sobre la evolución clínica de la enfermedad
- Falta de comparación con tratamientos adecuados

Aunque las enfermedades raras suponen diferentes problemas clínicos únicos, las dificultades metodológicas para sus estudios clínicos son muchas veces comunes. Si bien es cierto que han ido apareciendo nuevos tipos de ensayos para solventar estos problemas, los estudios en medicamentos huérfanos siguen siendo de peor calidad con respecto a los fármacos comunes.

Entre los años 2004 y 2010 se llevó a cabo una revisión de los principales ensayos clínicos de medicamentos para el cáncer registrados en E.E.U.U con el objetivo de comparar los medicamentos huérfanos con los no huérfanos. El resultado fue que los ensayos de medicamentos huérfanos eran menos veces “doble ciego” (4% frente a 33%). También se encontró que con mayor frecuencia su variable principal era “subrogada” (68% frente a 27%) y que en menos ocasiones se evaluaba la “supervivencia” (8% frente a 27%)⁴⁵.

Siguiendo la misma línea, en una revisión de los 108 principales ensayos de medicamentos huérfanos presentados a la EMA se encontró diversos problemas metodológicos. Sólo en un 19% de los casos la variable principal era un resultado clínico, el 27% midió la calidad de vida y, de éstos, sólo en un tercio se demostró una mejoría de la misma⁴⁶.

El 35% de los estudios no eran aleatorizados. el 41% no fueron ciegos sin motivo que lo justifique. el 32% no figuraban en los registros de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov o EUdraCT9⁴⁶.

Por último, una última revisión de calidad se basó en la metodología GRADE para comparar la evidencia de los medicamentos huérfanos aprobados en Europa. El sistema GRADE es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias⁴⁷. Aplicada a dichos

medicamentos se obtuvo que la calidad era moderada en un 73% de los casos, baja en un 22% y muy baja en un 5%, en ningún caso fue alta⁴⁸.

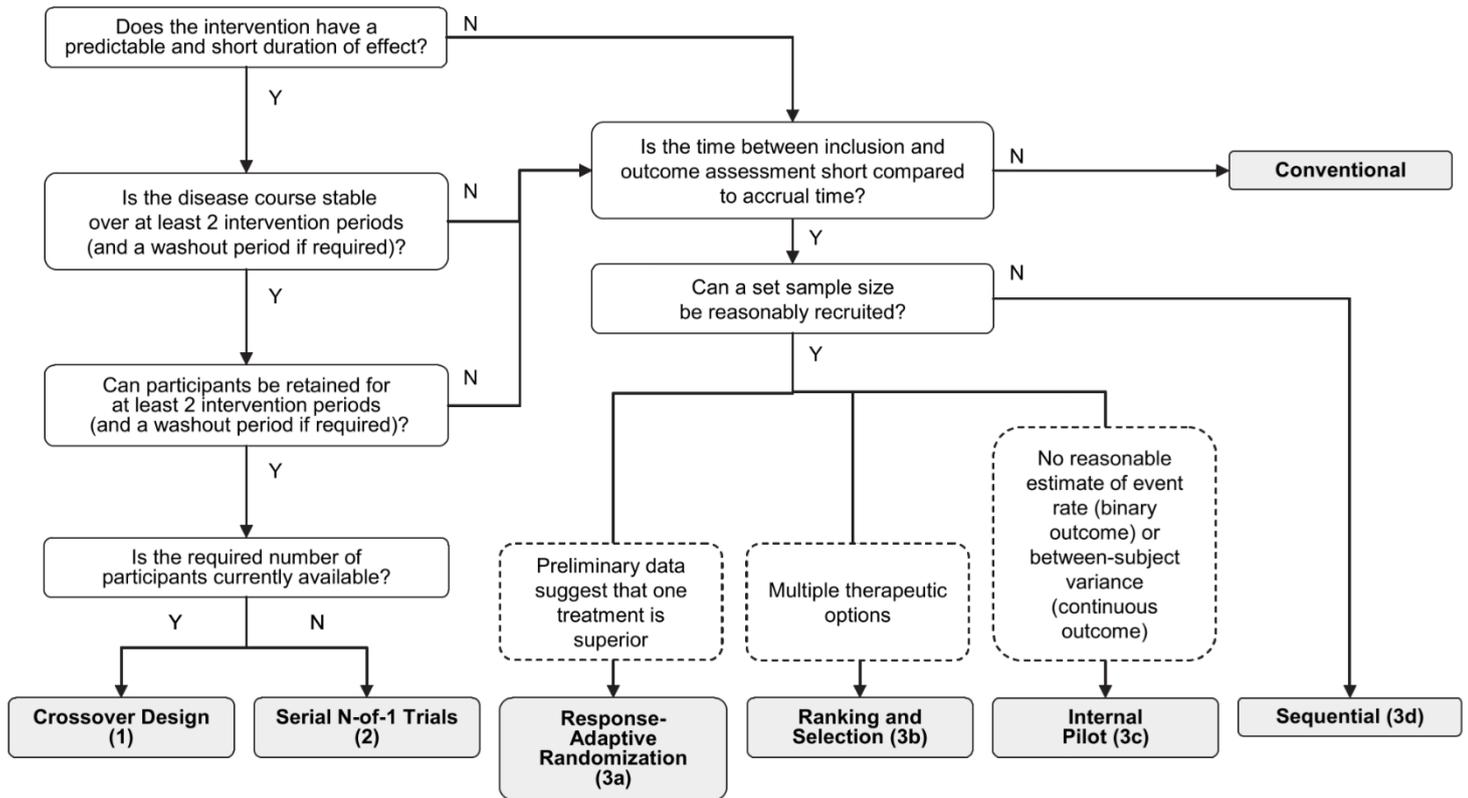
Para solucionar estos obstáculos muchos investigadores han utilizados diferentes métodos de ensayo clínico con finalidad de minimizar el número total de participantes y maximizar el número de pacientes bajo tratamiento^{49,50}. Dentro de estas estrategias las podemos resaltar 4 tipos de estudios:

1. **Estudios de cruce:** mejora el reclutamiento (cada participante tiene asegurado la exposición al tratamiento en estudio) y supone un perfecto equilibrio de características entre pacientes y controles⁵¹. El efecto residual (*carryover*) puede ser evitado con un adecuado periodo de lavado, o cuando esto no puede ser asegurado pueden realizarse estudios más complejos que supongan más de dos periodos de estudio. Requiere aproximadamente la mitad de pacientes que un estudio convencional, pero es solo apropiado para enfermedades crónicas e incurables.
2. **Estudios N=1:** Dos tratamientos son dados en orden aleatorio con diferentes periodos de cruce, con doble ciego tanto para el paciente como para el investigador. Garantiza también la exposición al tratamiento en estudio y minimiza los errores con el control. Además, los meta-análisis de estudios n=1 podrían ser útiles para estimar el efecto que puede tener a nivel poblacional⁵². Sus inconvenientes son semejantes a los de los estudios de cruce.
3. **Estudios adaptivos** Algunos diseños permiten a los investigadores usar los datos obtenidos durante el estudio de forma dinámica para adaptar su diseño alterando lo mínimo posible su validez. Estos estudios "adaptativos" tienen como función minimizar el número de pacientes requeridos manteniendo el valor estadístico. Son de utilidad para reducir el tamaño muestral y con ello también el presupuesto de los estudios en enfermedades raras. Algunos de estos estudios adaptativos conllevan una mayor probabilidad de considerar la hipótesis alternativa como verdadera cuando en realidad no existe una mejora en el tratamiento (error tipo I). Ejemplos de estudios adaptativos son el:
 - **Response-adaptive randomization designs.** Maximiza el número de pacientes que reciben el tratamiento más efectivo a la vez que minimiza el tamaño muestral necesario. Los pacientes que son incorporados más tarde al estudio tienen mayores probabilidades de recibir el tratamiento que hasta el momento ha demostrado mejores resultados. Este tipo de estudio fue aplicado por primera vez para valorar el beneficio de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con fracaso respiratorio⁵³.

- **Ranking and selection design.** Busca aumentar la probabilidad de identificar la mejor opción cuando existe un tratamiento superior entre varios candidatos. Durante una primera fase aleatorizada con todos los tratamientos realizada sin estudio estadístico se escoge al mejor tratamiento (pick the winner) o se eliminan los peores (drop the losers). En una segunda fase se realiza un estudio convencional o adaptativo.
- **Internal pilot design** Consiste en realizar un estudio piloto a través del cual los investigadores pueden estimar la tasa de eventos total (para resultados binarios) o la varianza entre sujetos (para resultados continuos) y recalcular el tamaño muestral necesario⁵⁴.
- **Sequential design.** Es parecido a un estudio N=1 tradicional, pero permite realizar estudios provisionales que puedan terminar el estudio si se observan factores de seguridad, fracaso o eficacia. Son estudios donde el tamaño muestral es desconocido al inicio y que permiten a los investigadores evitar prolongar los estudios de forma innecesaria. Además han demostrado que reducen el tamaño muestral aunque aumentan el error tipo I⁵⁵.

En la literatura de las enfermedades raras existen también posibles combinaciones de todos estos estudios como el response-adaptive randomization trials con Sequential designs, Sequential designs con estudios cruzados o estudios cruzados con estudios de dos fases. También estos estudios pueden ser combinados con análisis bayesiano. Con la *figura 10* planteo una tabla de flujo de toma de decisiones que agrupa los diferentes estudios examinados, así como asigna el estudio ideal en función de la situación preliminar⁵⁰.

Figura 10. Propuesta de flowchart de elección de ensayo clínico tomada de S. Gupta, et all, 2011⁵⁰.



Nuevas indicaciones y biomarcadores

Otro de los problemas que están presentando ciertos productos huérfanos está relacionado con el aumento del número de indicaciones, tanto antes como después de la asignación. Antes de la asignación aparece con el desarrollo los nuevos biomarcadores y el avance de la medicina hacia lo que se conoce como medicina personalizada⁵⁶. Esto sucede especialmente en el sector de la oncología, donde el tipaje depende cada vez más de marcadores moleculares, convirtiendo ciertas variantes tumorales en posibles enfermedades raras. En estos casos sí que existiría un tratamiento aceptable, a pesar de que se podría aumentar su eficacia haciéndolo dirigido. Uno de los temores en este campo es que los promotores repartan las indicaciones para poder obtener estatus de producto huérfano; lo que está siendo denominado como “salami slicing”⁵⁷.

El problema después de la primera asignación es resaltado en múltiples artículos es que ciertas empresas lanzan productos con una única indicación a la espera de que el producto alcance un alto precio para luego aumentar el número de indicaciones manteniendo el precio¹⁴. Además, esto podría llegar a tal punto que, al aumentar en número de indicaciones, podría ir sumando poblaciones hasta salirse del rango de producto huérfano. Las múltiples indicaciones, aunque ya comentamos que no es frecuente a nivel general, sí lo es en los productos de mayor éxito en el mercado.

Es por este último punto por lo que recientemente algunos autores están evaluando la posibilidad de retirar el estatus de producto huérfano cuando este podría generar por sí mismo suficiente beneficio, no siendo entonces necesaria la protección que ofrecen las agencias reguladoras⁴¹. Además, la revocación de este estatus aumentaría la competencia, pudiendo hacer que los precios de estos productos descendieran facilitando su compra a los sistemas públicos de salud y a los pacientes.

11. Conclusiones

Las regulaciones de los medicamentos huérfanos en Europa y en Estados Unidos han tenido un efecto favorable en la producción de nuevos medicamentos huérfanos. La creación de incentivos y la facilitación de su desarrollo ha permitido que se haya multiplicado el número de asignaciones de estos productos. Sin embargo, a día de hoy, este aumento en asignaciones no ha sido correspondido y el número de aprobaciones de mercado se ha mantenido constante, se espera que el efecto en las aprobaciones sea más tardío que el de las asignaciones.

A nivel europeo se han hecho grandes avances en generar una red internacional que permita avanzar en el conocimiento de las enfermedades raras y en la creación de nuevos medicamentos. La comunicación internacional y la puesta en común de los problemas se ha planteado como la estrategia fundamental para solucionar los problemas de dispersión geográfica que presentan estas enfermedades.

El mercado de los medicamentos huérfanos representa un alto potencial de beneficio que está incentivando que muchas empresas entren en el sector. Sin embargo, siguen siendo unos pocos productos los que alcanzan altos beneficios, no siendo estos siempre representativos de la generalidad del sector. Aunque los análisis económicos se muestran optimistas nos encontramos aun en una fase temprana del desarrollo de estos fármacos.

El estudio del precio sobre los productos huérfanos indica que en su gran mayoría no superan el precio de productos con las mismas características, es decir, productos de mayoría administración intrahospitalaria para patologías crónicas. Los estudios dan mayor importancia al tamaño poblacional a tratar que al precio individual a la hora de la repercusión de estos medicamentos en el Sistema Público de Salud.

A nivel de los Sistemas Públicos de Salud, es necesario generar nuevos métodos de decisión a la hora de financiar un medicamento huérfano. Las particularidades de las enfermedades raras a nivel de prevalencia y el coste de algunos medicamentos huérfanos requiere buscar medidas alternativas al precio/años ajustados a calidad de vida.

Por último, es necesario revisar los estudios de estos medicamentos para asegurarnos una eficacia lo más cercana posible a lo de los medicamentos convencionales.

12. Bibliografía

1. European Medicines Agency - Committees - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30
2. Sobre las enfermedades raras [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/es/enfermedades-raras>
3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE ENFERMEDADES RARAS [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras>
4. Parlamento europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Reglamento (C.E.) N° 141/2000 [Internet]. 2000. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:ES:PDF>
5. EURORDIS - La voz de los Pacientes con Enfermedades Raras en Europa [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/es/content/celebrando-los-10-anos-del-reglamento-de-medicamentos-huerfanos-en-europa>
6. Javier Garjón Parra. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. Boletín Informativo de Farmacovigilancia de Navarra. 2015;23.
7. CHMP. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances [Internet]. 726/2004 Diciembre, 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf
8. Orphan Drug Act, H.R. 5238 [Internet]. 97-414 1983. Disponible en: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf>
9. Commissioner O of the. Designating an Orphan Product: Drug and Biological Products - Common EMA/FDA Application for Orphan Medicinal Product Designation [Internet]. [citado 30 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/howtoapplyfororphanproductdesignation/ucm124795.htm>
10. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K, Coté TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:519-22.

11. Cheung RY, Cohen JC, Illingworth P. Orphan drug policies: implications for the United States. Canada and developing countries. *Health Law Journal*. 2004;12:183–200.
12. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: Rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 95:216-28.
13. Shieppati, A., Henter, J., Daina, E. & Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;2039–2041.
14. The Committee for Orphan Medicinal Products the EMAS. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:341-9.
15. El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. Reglamento (CE) No 726/2004 [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2004/136/L00001-00033.pdf>
16. Mariz S, Llinares J, Westermark K. EU regulations. *BMJ* [Internet]. 2011;342. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d136.abstract>
17. Rare diseases research and human tissue engineered products - Public Health - European Commission [Internet]. *Public Health*. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: /health/rare_diseases/projects/research_en
18. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:195-201.
19. History | EUCERD [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.eucerd.eu/?page_id=45
20. European Council Recommendation on Rare Diseases. Implementation Report on the Commission Communication on Rare Diseases [Internet]. jun 8, 2009. Disponible en: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_en.pdf
21. European Union committee of experts on rare diseases - Public Health - European Commission [Internet]. *Public Health*. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: /health/rare_diseases/experts_committee/detailed_en
22. Recommendations | EUCERD [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.eucerd.eu/?page_id=13
23. Does Your Rare Disease Have a Code? [Internet]. [citado 7 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/news/does-your-rare-disease-have-code>
24. Aymé S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:35.

25. Orphanet [Internet]. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/index.php?lng=EN>
26. IRDiRC [Internet]. IRDiRC. [citado 29 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.irdirc.org/>
27. EURODIS. Europlan II. Informe definitivo [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.enfermedades-raras.org/images/feder/Documentos_ultimas_noticias/EUROPLAN_II_Informe_de_finitivo.pdf
28. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Seguimiento de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Informe_Seguimiento_Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS.pdf
29. Ylä-Herttua S. Glybera's Second Act: The Curtain Rises on the High Cost of Therapy. *Mol Ther*. 2015;23:217-8.
30. Report | EvaluatePharma Orphan Drug Report 2014 - Outlook to 2020 | Evaluate [Internet]. [citado 29 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2014.aspx>
31. Meekings KN, Williams CSM, Arrowsmith JE. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discov Today*. 2012;17:660-4.
32. Phillips MI. Big Pharma's new model in orphan drugs and rare diseases. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1:1-3.
33. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:921-9.
34. Jarvis LM. Orphans find a home. *Chem Eng News*. 2013;91:10-23.
35. Kiran N, Meekings. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D", *Drug Discovery Today*. 2012.
36. Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:109.
37. Giménez E, Rovira J, González JD, Aguiar R. Diez años de umbral coste-efectividad. *Farm Hosp*. 2013;37:85-7.
38. Linley WG, Hughes DA. SOCIETAL VIEWS ON NICE, CANCER DRUGS FUND AND VALUE-BASED PRICING CRITERIA FOR PRIORITISING MEDICINES: A CROSS-SECTIONAL SURVEY OF 4118 ADULTS IN GREAT BRITAIN. *Health Econ*. 2013;22:948-64.

39. Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, Grepperud S, Kristiansen IS. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ* [Internet]. 2010;341. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4715.abstract>
40. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:74.
41. Fellows GK, Hollis A. Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:180-180.
42. MoCa-OMP. Transparent value framework: european Commission [Internet]. 2014. Disponible en: <http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/moca/history/WG%20MoCA-OMP%20Transparent%20Value%20Framework.pdf>
43. Fauvelle K. Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché européen [Internet]. 2012. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00752254>
44. Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:265-8.
45. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA.* 2011;305:2320-6.
46. Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:164.
47. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47:48-55.
48. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/5/6/e007199.abstract>
49. Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ* [Internet]. 2014;349. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6802.abstract>
50. Gupta S, Faughnan ME, Tomlinson GA, Bayoumi AM. A framework for applying unfamiliar trial designs in studies of rare diseases. *J Clin Epidemiol.* 64:1085-94.
51. Li T, Yu T, Hawkins BS, Dickersin K. Design, Analysis, and Reporting of Crossover Trials for Inclusion in a Meta-Analysis. Manzoli L, editor. *PLoS ONE.* 2015;10:e0133023.

52. Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: Methodologic considerations. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1312-23.
53. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Conventional Medical Therapy in Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics*. 1989;84:957.
54. Friede T, Kieser M. A comparison of methods for adaptive sample size adjustment. *Stat Med*. 2001;20:3861-73.
55. van der Lee JH, Wesseling J, Tanck MWT, Offringa M. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. *J Clin Epidemiol*. 61:324-30.
56. Faulkner E, Annemans L, Garrison L, Helfand M, Holtorf A-P, Hornberger J, et al. Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine—Payer and Manufacturer Perspectives and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group. *Value Health*. 15:1162-71.
57. Salami-slicing, precision medicine and the Orphan Drug Act [Internet]. Ryan Marling. 2017 [citado 18 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.christenseninstitute.org/blog/salami-slicing-precision-medicine-orphan-drug-act/>