

ASPECTOS
DIFERENCIALES
DE LOS MEDICAMENTOS
HUÉRFANOS

Y SU **VALOR**
DESDE UNA
PERSPECTIVA
SOCIAL



aeImhu

Fundación
weber

ASPECTOS
DIFERENCIALES
DE LOS MEDICAMENTOS
HUÉRFANOS

Y SU **VALOR**
DESDE UNA
PERSPECTIVA
SOCIAL

Mayo 2024

Realizado por:

Fundación
weber

En colaboración con:

aeLmhu
asociación española de laboratorios de
medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos

Autores

Néboa Zozaya

*Directora del departamento de Health Affairs & Policy Research
Vivactis Weber*

Fernando Abdalla

*Consultor del departamento de Health Affairs & Policy Research
Vivactis Weber*

Javier Villaseca

*Consultor del departamento de Health Affairs & Policy Research
Vivactis Weber*

Irene Fernández

*Consultor del departamento de Health Affairs & Policy Research
Vivactis Weber*

Álvaro Hidalgo

Presidente de la Fundación Weber

Edita

© **Fundación Weber**

C/ Moreto 17, 5º Dcha.
28014, Madrid

Coordinación editorial:

weber@weber.org.es

ISBN: 978-84-126632-6-6

D.L.: M-3750-2024

DOI: <https://doi.org/10.37666/l22-2024>

Madrid, mayo de 2024

Listado de acrónimos	6
Introducción	7
Contexto	7
Problemática actual	8
Avances y oportunidades	10
Objetivo y estructura del informe	11
Metodología	11
CAPÍTULO 1. Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas	13
1.1. Las cifras de la investigación en MMHH	14
1.2. El proceso de desarrollo de un MMHH	16
Hito 1: Descubrimiento del medicamento (“ <i>drug discovery</i> ”).....	17
Hito 2: Investigación in vitro e in vivo.....	17
Hito 3: Preparación para la primera administración en humanos.....	17
Hito 4: Investigación clínica - fases I y II.....	17
Hito 5: Investigación clínica - fase III.....	18
Hito 6: Solicitud de autorización de nuevo medicamento o licencia biológica.....	19
1.3. Aspectos distintivos en la investigación en MMHH	19
Reclutamiento de participantes en los ensayos clínicos.....	19
Variabilidad genética.....	21
Caracterización de la historia natural.....	23
Carencia de modelos animales idóneos.....	23
Limitación de recursos.....	24
Consideraciones éticas.....	26
Otros aspectos.....	27
1.4. Estrategias para abordar los desafíos en la investigación en MMHH	28
1.5. Consideraciones adicionales en la investigación en MMHH	30
Incentivos a la investigación en MMHH por parte de la EMA.....	30
Avances científicos en la investigación de MMHH.....	30
Otros aspectos.....	30
CAPÍTULO 2. Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?	35
2.1. Regulación sobre equidad en el acceso a MMHH en España	36
2.2. Análisis de los tiempos y niveles de acceso a medicamentos huérfanos	37
MMHH financiados.....	37
MMHH no financiados.....	40
Terapias avanzadas.....	42
2.3. Disparidades regionales en la disponibilidad de medicamentos huérfanos	42
La atrofia muscular espinal (AME) 5q	43
Análisis de factores que pueden influir en el acceso a MMHH en España.....	44

2.4. Otros desafíos en la equidad de medicamentos huérfanos	52
CAPÍTULO 3. Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos	59
3.1. Importancia y antecedentes	60
3.2. Marco regulatorio en Europa	60
Estrategia farmacéutica europea	63
Evaluación clínica conjunta (<i>Joint clinical assesment</i>).....	65
Redes y registros europeos de EERR.....	67
Proceso regulatorio en otros países del entorno.....	68
3.3. Marco regulatorio de los MMHH en España	73
Estrategias sobre EERR.....	76
Registros de EERR en España.....	85
CAPÍTULO 4. El valor social de los medicamentos huérfanos	91
4.1. Resultados en salud y calidad de vida	92
Efecto global de los MMHH.....	92
MMHH oncológicos.....	94
MMHH no oncológicos.....	96
4.2. Ahorro en costes	104
Costes directos	107
Costes indirectos	111
CAPÍTULO 5. La opinión de agentes relevantes del sistema	118
5.1. Contexto y metodología	118
5.2. Análisis del cuestionario	119
Bloque I. Retos.....	119
Bloque II. Avances.....	123
Bloque III. Soluciones.....	125
Bloque IV. Valor social.....	130
Conclusiones	133
Investigación de MMHH	134
Acceso y equidad en MMHH	134
Proceso regulatorio en MMHH	135
Valor social de los MMHH	135
La opinión de los agentes del sistema español	136
Índice de Figuras	137
Índice de Tablas	141

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AC	Autorización de Comercialización	FIH	Primero en Humanos
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	HI	Índice de inequidad horizontal en salud
AIFA	Agencia Italiana del Fármaco	IA	Inteligencia artificial
AME	Atrofia Muscular Espinal	IBA	Inferencia basada en aleatorización
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	I+D	Investigación y Desarrollo
ATU	Autorización Temporal de Utilización	IMPC	Consortio Internacional de Fenotipado de Ratones
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad	IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
CCAA	Comunidades Autónomas	IRDiRC	Consortio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras
CIBERER	Centro de Investigación Biomédica en Red	LGBTQ+	Lesbianas, gays, Bisexuales, transgéneros, queers y otras orientaciones sexuales MMHH Medicamentos Huérfanos
CN	Código Nacional	MMHH	Medicamentos Huérfanos
COMP	Comité de Medicamentos y Productos Huérfanos	NMO	Neuromielitis óptica
CSUR	Centros, servicios o unidades de referencia	PCN	Programa de Cribado Neonatal
DH	Designación Huérfana	PKAN	Enfermedad Neurodegeneración asociada a la pantotenato-quinasa
EC	Ensayo Clínico	PREM	Experiencias reportadas por los pacientes
EERR	Enfermedades Raras	PROM	Resultados reportados por los pacientes
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica	Pymes	Pequeñas y medias empresas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos	REeC	Registro Español de Estudios Clínicos
EUPATI	Academia Europea de Pacientes	ReeR	Registro Estatal de Enfermedades Raras
EURORDIS	Asociación Europea de Enfermedades Raras	SNS	Sistema Nacional de Salud
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos	UE	Unión Europea
FEDER	Federación Española de Enfermedades Raras		

Introducción

Contexto

Las enfermedades raras (EERR), también conocidas como enfermedades huérfanas o minoritarias, son patologías, en su mayoría, de origen genético que surgen en la infancia. Son enfermedades complejas, crónicas, heterogéneas y científicamente desafiantes que, pese a su diversidad, en muchos casos son degenerativas y potencialmente mortales.

Las EERR son patologías que, a menudo, presentan desafíos significativos para su diagnóstico, tratamiento e investigación debido a la falta de información y experiencia médica sobre ellas. Un rasgo característico es su baja frecuencia, al afectar a un pequeño porcentaje de la población. En Europa, se define como enfermedad rara aquella que afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas.

Se estima que en el mundo existen más de 7.000 enfermedades raras distintas¹, de las cuales se han identificado casi 6.200. Aunque cada enfermedad rara en particular puede ser poco frecuente, la suma total de personas afectadas por estas condiciones es significativa. Se estima que, en general, entre el 3,5% y 8% de la población mundial podría verse afectada por alguna enfermedad rara en algún momento de su vida^{2,3} (unos 300 millones de personas en total). En España, existen alrededor de 3 millones de personas afectadas por enfermedades raras¹.

Las EERR suponen una importante carga económica a los sistemas sanitarios y la sociedad. Suelen conllevar una carga social significativa debido al elevado coste que representan en términos de las necesidades de cuidado personal, la disminución de la productividad laboral, la necesidad de terapias complementarias y su impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus allegados^{4,5}. En España, se estima que el conjunto de EERR implica unos costes sanitarios directos promedio de 16.513 euros, a los que se suman 15.557 euros en términos de costes directos de la asistencia sanitaria informal y 4.579 euros de la asistencia sanitaria formal⁶. En Estados Unidos, la carga económica de 379 EERR se ha cifrado en 997 mil millones de dólares, siendo el 45% costes sanitarios directos, el 44% pérdidas de productividad, el 7% costes no sanitarios y el 4% costes no cubiertos por el seguro médico⁷.

Por tanto, este conjunto de enfermedades representa una carga económica significativa, y la disponibilidad de tratamientos específicos desempeña un papel crucial en su reducción. De hecho, se ha estimado que la falta de tratamiento conlleva un aumento del 21,2% en los costes totales por paciente por año⁸. Sin embargo, hoy en día, el 95% de las EERR carece de un tratamiento específico.

Los medicamentos huérfanos (MMHH) son aquellos que están destinados a tratar las enfermedades raras. La Comisión Europea define los MMHH de la siguiente forma⁹:

1. Aquel producto festinado a una indicación cuya prevalencia no exceda los 5 casos por cada 10.000 habitantes en la Unión Europea (UE).
2. Siendo además una enfermedad que pone en riesgo la vida, es muy debilitante o es una condición grave y crónica.
3. Enfermedad para la cual no haya en la UE nungún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento autorizado. Si existe algún método, entonces el medicamento tiene que demostrar que proporciona un beneficio significativo comparado con el producto ya autorizado.

Problemática actual

Los MMHH se enfrentan a distintos desafíos en términos de investigación, acceso y proceso regulatorio. Por un lado, el proceso de descubrimiento y desarrollo de una nueva molécula hasta su comercialización es largo (10 años de media), arriesgado (sólo 1 de cada 10 moléculas ensayadas suele tener un efecto terapéutico) y costoso (varias decenas de millones de euros), por lo que resulta difícil, en general, recuperar el capital invertido para su investigación con las (escasas) ventas producidas. Por este motivo, los MMHH no siempre resultan atractivos a los patrocinadores, precisando por ello de apoyo institucional.

Además, los MMHH se enfrentan a mayores dificultades que el resto de fármacos en términos de investigación, con ensayos clínicos que suelen ser necesariamente de dimensiones reducidas, lo que dificulta su planificación y ejecución. Por ello, se está permitiendo un diseño cada vez más adaptativo y racional de los ensayos clínicos para este tipo de fármacos.

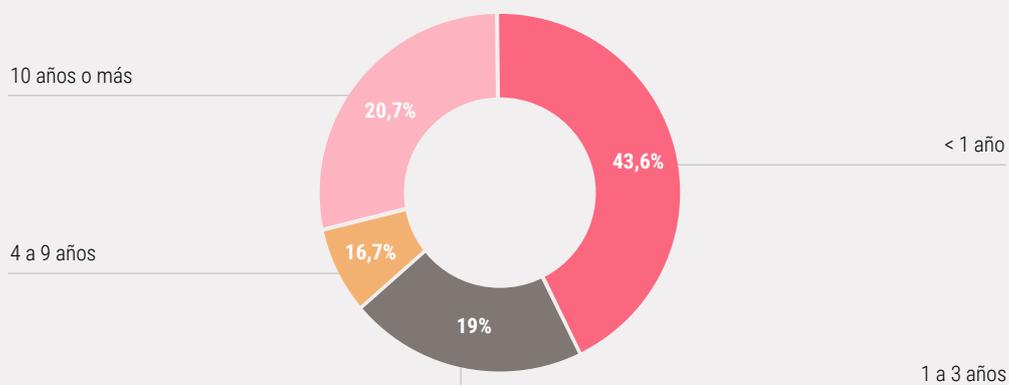
Por otro lado, pese a que los pacientes afectados por enfermedades raras tienen los mismos derechos a ser atendidos que cualquier otro paciente, en la práctica existen problemas de equidad y acceso regional a los tratamientos, debido, entre otros factores, a la complejidad de su diagnóstico, la falta de conocimiento médico y su elevado coste asociado.

El problema del retraso diagnóstico

El diagnóstico de las EERR continúa siendo complejo, pese a los avances producidos en el conocimiento de estas enfermedades, los avances tecnológicos y los mayores recursos destinados. El retraso diagnóstico se debe a multitud de factores, entre los que se encuentra la presencia de síntomas inespecíficos, la falta de conocimiento sobre miles de EERR, el momento de tiempo en el que el paciente busca ayuda médica o la disponibilidad de tests diagnósticos.

Según datos recientes del Instituto de Salud Carlos III, obtenidos de 3.349 pacientes con EERR de toda España, en el año 2021 el tiempo medio hasta el diagnóstico era de 6,2 años. El 56,4% de la muestra sufrió un retraso diagnóstico (más de 1 año): el 19,0% entre 1 y 3 años; el 16,7% entre 4 y 9 años; y el 20,7% 10 años o más (Figura 1)¹⁰.

Figura 1. Distribución de los pacientes con EERR en España, por tiempo hasta el diagnóstico



Fuente: Benito-Lozano (2022)¹⁰

Se observaron retrasos porcentuales superiores al 70% en pacientes afectados por enfermedades clasificadas como trastornos mentales y del comportamiento, síndrome de Usher, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, paraplejias espásticas hereditarias y el síndrome postpolio. En cambio, se produce un menor riesgo de retraso diagnóstico en los cánceres poco frecuentes, enfermedades hematológicas, órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan al mecanismo inmunitario y malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.

En todo caso, cabe señalar la mejora diagnóstica lograda en las últimas décadas. Se estima que el tiempo hasta el diagnóstico se ha reducido a una tasa anual del 5,1% entre 1974 y 2021¹⁰.

Entre los factores que incrementan el riesgo de sufrir retraso diagnóstico (>1 año desde la primera consulta) de una enfermedad rara en España se encuentran los siguientes¹¹:

- Acudir en primer lugar a consultas médicas no especializadas
- Desplazamientos en busca del diagnóstico, bien a otros hospitales o CCAA
- Número de especialistas visitados, especialmente en los casos en los que los pacientes consultaron a especialistas más de 10 veces
- Número de pruebas realizadas
- Ser intervenido quirúrgicamente en relación con la enfermedad rara, antes de obtener el diagnóstico definitivo
- La necesidad de realizar pruebas genéticas diagnósticas

Avances y oportunidades

En España, el gasto en MMHH ha seguido una tendencia creciente hasta representar actualmente más del 10% del gasto hospitalario en medicamentos¹². Desde algunas sociedades científicas se aboga por un cambio que transforme la perspectiva de considerar estos costes como gasto en medicamentos a verlos como inversión en medicamentos. Este enfoque implica la necesidad imperante de comprender el valor social que genera esta inversión.

El valor social de los MMHH se refiere a la contribución integral que estos fármacos brindan a la sociedad al abordar las EERR. Esta valoración va más allá de las métricas tradicionales centradas en el coste y beneficio financiero, considerando la singularidad de las condiciones que estos medicamentos tratan (Figura 2)⁴.

Figura 2. Potenciales atributos de las innovaciones farmacéuticas en términos de valor social

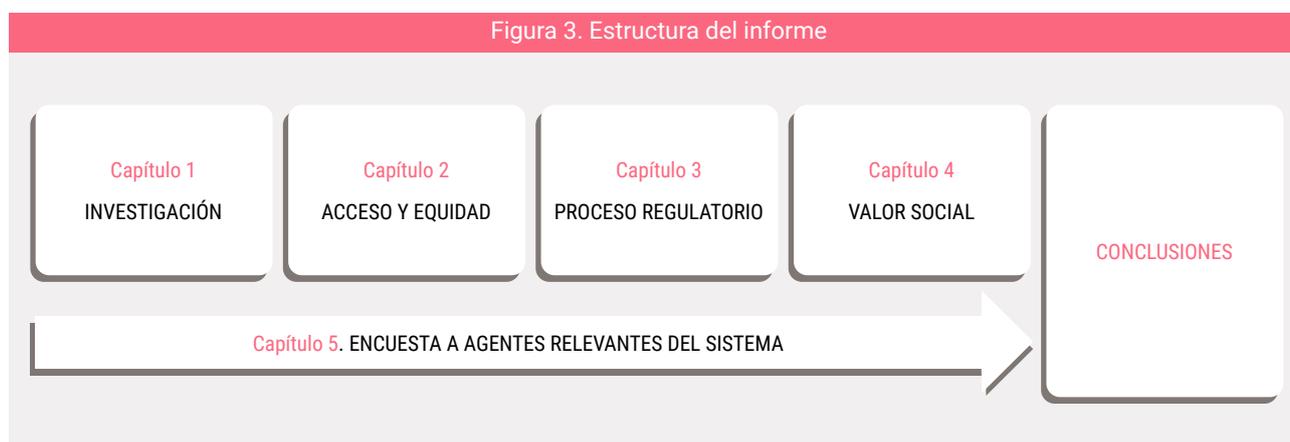


Y es que, pese a los retos a los que se enfrentan los MMHH, en los últimos años se han producido avances sustanciales en el abordaje de las EERR, que es importante recordar y poner de manifiesto. Así, en los últimos años se han aprobado medicamentos y terapias avanzadas para tratar enfermedades raras sin alternativas terapéuticas, como la esclerosis lateral amiotrófica, la hipertensión pulmonar arterial, el angioedema hereditario, la enfermedad de Fabry, la acromegalia, la enfermedad de Gaucher, la fibrosis quística, la distrofia retiniana hereditaria, la atrofia muscular espinal o la hemofilia B, entre otras muchas.

Objetivo y estructura del informe

El objetivo de este informe es recopilar en un solo documento información relevante y actualizada sobre los MMHH, aportando evidencia publicada sobre sus elementos diferenciales y su aportación de valor desde un punto de vista clínico, sanitario y social. Además, complementamos esta recopilación de evidencia con un análisis de la visión de agentes relevantes del sistema sanitario español sobre los aspectos diferenciales de los MMHH y su aportación de valor social.

En concreto, en los primeros tres capítulos centrales de recopilación de evidencia abordamos y analizamos los elementos diferenciales de los MMHH respecto al resto de fármacos en cuanto a investigación, acceso y proceso regulatorio, de evaluación y de financiación. Además, en un cuarto capítulo aportamos ejemplos científicos contrastados sobre el valor que aportan distintos MMHH, tanto en términos de resultados en salud y calidad de vida para los pacientes como en términos de eficiencia para el sistema sanitario y la sociedad, al evitar costes sanitarios al sistema y pérdidas de productividad a los pacientes y sus familias. Por su parte, el quinto capítulo sintetiza el análisis de la encuesta realizada a una treintena de agentes relevantes. Finalmente, en las conclusiones se sintetizan algunas reflexiones finales derivadas del trabajo anterior (Figura 3).



Metodología

Por un lado, los capítulos centrales de este informe se han realizado a partir de una revisión de la literatura, utilizando Pubmed y Google Scholar como principales motores de búsqueda. La revisión se centró en encontrar evidencia científica que mostrase ejemplos contrastados e ilustrativos de la aportación de valor, así como recopilaciones de normativas y de recomendaciones de otros grupos que analizaran la situación actual y expusiesen los retos. La extensa información recabada ha tratado de condensarse de manera homogénea y detallada, aunque resumida, aportando figuras que muestren visualmente los puntos relevantes.

Por otro lado, para recabar la opinión de los principales agentes del sistema, la Fundación Weber y AELMHU elaboraron conjuntamente un cuestionario, a partir de la información recopilada en los capítulos, que aglutinó un total de 20 preguntas de diagnóstico de la situación actual en torno a cuatro temas diferenciados: los retos de los MMHH en el ámbito de la investigación, el acceso y el proceso de autorización, evaluación y financiación; los avances logrados; las posibles medidas de mejora de la situación; y el valor social de los MMHH.

Entre los agentes del sector se trató de incorporar un panel multidisciplinar de expertos, entre los que se encontrasen representantes de la administración central y regional, sociedades científicas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, asociaciones de pacientes y otros perfiles, como especialistas en economía de la salud o derecho sanitario, con conocimiento o experiencia en EERR o MMHH. La encuesta fue inicialmente enviada por email a 70 agentes, haciendo desde Weber hasta tres recordatorios, obteniéndose una muestra final de 30 respuestas.

Referencias bibliográficas

1. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Conoce más sobre las Enfermedades Raras. [accedido 23 enero 2024]. Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/conoce-mas-sobre-er>.

2. Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens M, Morales-Piga A, Abaitua I, Posada de la Paz M. Public health research on rare diseases. *Georgian Med News*. 2011;(193):11-6.

3. Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2020;28(2):165-73, doi: 10.1038/s41431-019-0508-0.

4. Farmaindustria. Proposals for Improving Patient Access to Orphan Medicines. 2023.

5. Zozaya, N, Villoro, R, Hidalgo, A, Sanz, A, Grupo de Expertos RADEEV. Guía Metodológica de Evaluación Económica aplicada a Medicamentos Huérfanos. Instituto Max Weber. Madrid; 2015.

6. Sequeira AR, Mentzakis E, Archangelidi O, Paolucci F. The economic and health impact of rare diseases: A meta-analysis. *Health Policy Technol*. 2021;10(1):32-44, doi: 10.1016/j.hlpt.2021.02.002.

7. Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A. The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):163, doi: 10.1186/s13023-022-02299-5.

8. Andreu P, Karam J, Child C, Chiesi G, Cioffi G. The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation. 2022.

9. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off J Eur Communities*. 1999;2000(18):1-5.

10. Benito-Lozano J, López-Villalba B, Arias-Merino G, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):418, doi: 10.1186/s13023-022-02530-3.

11. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Ancochea-Díaz A, Aparicio-García A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6456, doi: 10.3390/ijerph19116456.

12. Diariefarma. Medicamentos huérfanos, evaluación y financiación, claves del II post Ispor. diariefarma. [accedido 23 enero 2024]. Disponible en: <https://diariefarma.com/2019/03/27/medicamentos-huerfanos-evaluacion-y-financiacion-claves-del-ii-post-isor>.

13. Mestre-Ferrandiz J, Mordoh A, Sussex J. The many faces of innovation. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI); 2012.

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

El principal desafío para optimizar el abordaje de las EERR radica en comprender los mecanismos subyacentes de las más de 6.200 EERR identificadas hasta la fecha, con al menos 4.400 genes asociados a estas patologías¹ y asegurar que la investigación y la innovación se traduzcan de manera efectiva en nuevos diagnósticos y tratamientos de eficacia comprobada.

Este reto está vinculado a diversas especificidades de la investigación en medicamentos huérfanos (MMHH), las cuales serán objeto de análisis en el presente capítulo, estructurado de la siguiente manera. En primer lugar, se aportarán cifras generales sobre la investigación en MMHH en España. En segundo lugar, se destacará la complejidad del proceso de investigación y desarrollo (I+D) de los MMHH. En tercer lugar, se presentarán los aspectos distintivos de la investigación de EERR, seguido por la exposición de algunas estrategias para abordar dichos desafíos, a través de la exploración de alternativas en el diseño de ensayos clínicos y variables de resultado. En quinto lugar, se describirán algunas consideraciones adicionales relacionadas con la investigación en EERR, como pueden ser los incentivos regulatorios y financieros, los avances científicos más recientes u otros aspectos.

1.1. Las cifras de la investigación en MMHH

En el siglo XXI, a nivel global, se han llevado a cabo alrededor de 35.000 ensayos clínicos para EERR, evaluando más de 20.000 agentes farmacológicos diferentes. Este elevado ritmo de innovación se refleja en la iniciación diaria de 4 ensayos clínicos y la exploración de 2 agentes farmacológicos innovadores².

En España, según datos del Registro Español de Estudios Clínicos (REec), están actualmente (hasta agosto de 2023) en desarrollo 4.387 ensayos clínicos. De este total, 965 ensayos (el 22%) se enfocan en EERR (Figura 1). En total, 21.285 personas han participado en estos ensayos, lo que arroja un promedio de 22 participantes por cada estudio clínico llevado a cabo³.

En relación con los 965 ensayos en curso en el ámbito de EERR, el 90% (n=869) han sido realizados por patrocinadores de carácter comercial. La fecha de inicio efectiva ha sido registrada en el 84% (n=813) de los ensayos clínicos en curso para estas enfermedades en España y, de estos, el 82% (n=663) se han puesto en marcha en los últimos 5 años (2019-2023). Por su parte, el 8% (n=76) se encuentra en fase I de investigación, el 38% (n=367) en fase II, el 52% (n=499) en fase III y el 2% (n=22) en fase IV, como se muestra en la Figura 2³.

Figura 1. Ensayos clínicos en curso en España, en EERR y otras enfermedades (n=4.387)

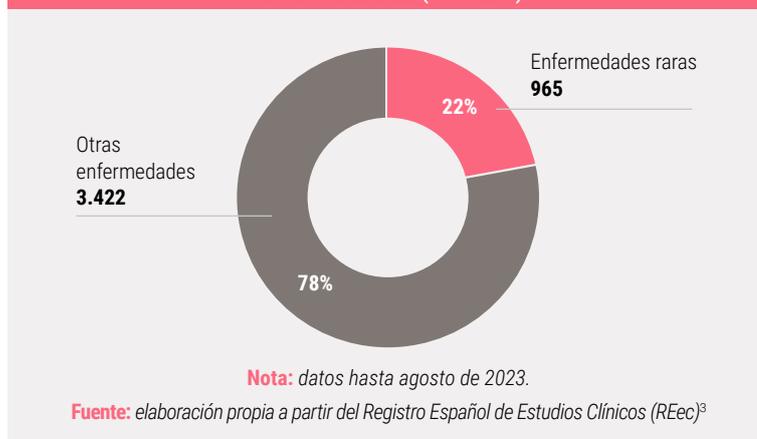
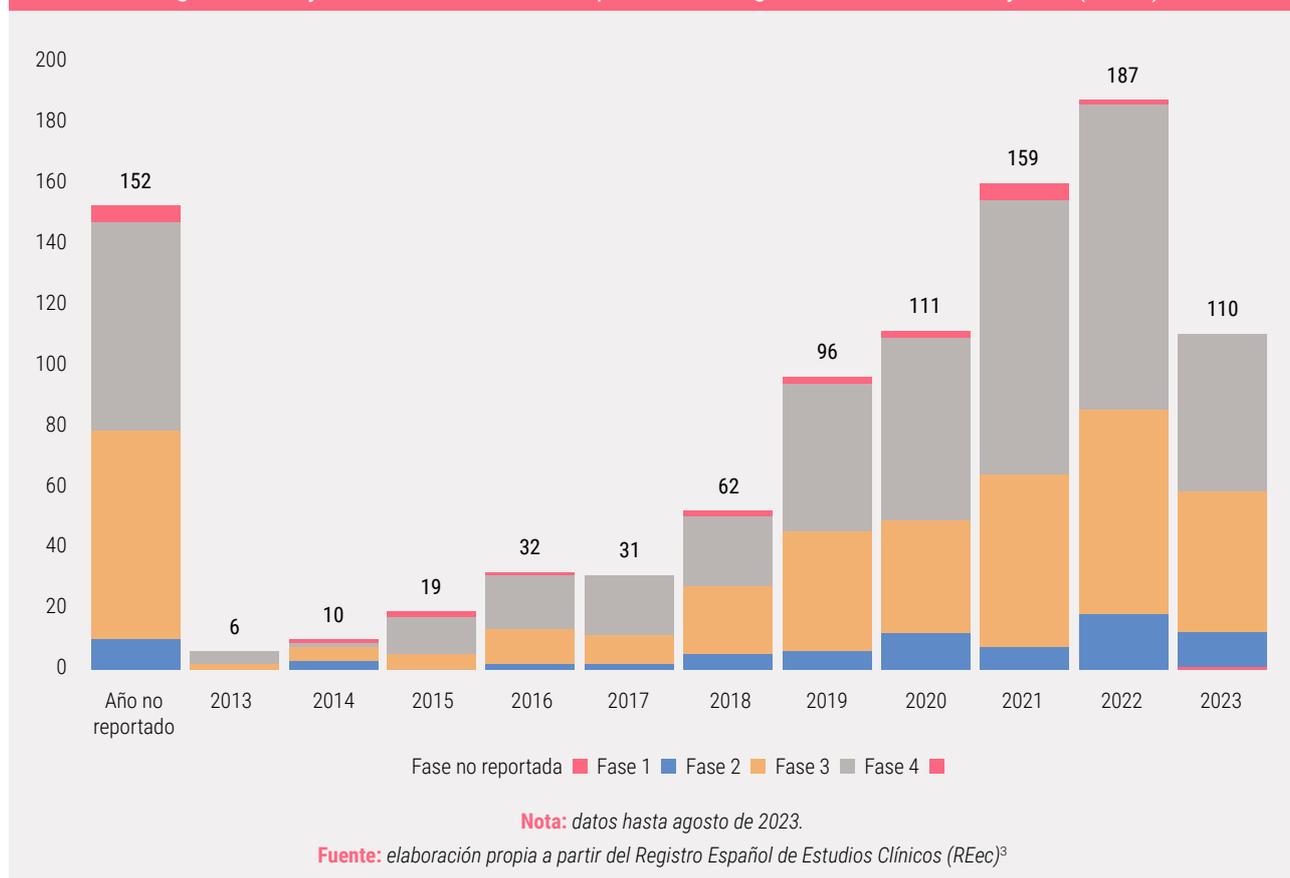


Figura 2. Ensayos clínicos en curso en España, EERR, según fecha de inicio real y fase (n=965)



Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

En España, el 80% de los ensayos en desarrollo relacionados con EERR (n=775) se enfocan en siete áreas terapéuticas específicas. El cáncer lidera estas áreas, con 369 ensayos, lo que equivale al 38% del total. Le siguen la hematología, con 105 ensayos (11%), las patologías del sistema inmunitario, con 86 (9%), el sistema nervioso con 79 (8%), las anomalías congénitas, hereditarias y la neonatología con 73 (8%), las enfermedades musculoesqueléticas con 35 (4%) y finalmente las relacionadas con el tracto respiratorio con 28 ensayos (3%). Entre los 965 estudios clínicos en desarrollo, también se incluyen 51 (5%) que exploran procesos fisiológicos no directamente relacionados con enfermedades, como se detalla en la Tabla 1³.

Tabla 1. Áreas terapéuticas de los estudios clínicos en curso en EERR (n=965)

Área terapéutica	n	%
Cáncer / Neoplasma	369	38%
Hematología	105	11%
Patologías del sistema inmunitario	86	9%
Sistema nervioso	79	8%
Anormalidades congénitas, hereditarias y neonatología	73	8%
Enfermedades musculoesqueléticas	35	4%
Tracto respiratorio	28	3%
Patologías cardiovasculares	24	2%
Patologías digestivas	22	2%
Procesos fisiológicos - Fenómenos genéticos	19	2%
Procesos fisiológicos - Otros	18	2%
Patología ocular	17	2%
Nutrición y trastornos metabólicos	16	2%
Procesos fisiológicos - Sistema inmunitario	14	1%
Hormonología	13	1%
Piel y tejidos conectivos	9	1%
Enfermedades víricas	7	1%
Condiciones patológicas, signos y síntomas	6	1%
Infecciones bacterianas y micosis	6	1%
Urología femenina, ginecología y complicaciones del embarazo	4	0%
Equipos y técnicas terapéuticas, analíticas y diagnósticas	2	0%
Múltiples áreas terapéuticas	7	1%
No especificada	6	1%
Total general	965	100%

Nota: datos hasta agosto de 2023.

Fuente: elaboración propia a partir del Registro Español de Estudios Clínicos (REec)³

De los 965 ensayos en desarrollo para EERR, el 67% (651 ensayos) se dedican exclusivamente al análisis en la población adulta (18 años y más), mientras que el 21% (199 ensayos) involucra tanto a menores como a mayores de edad, y el grupo restante de ensayos (115 ensayos, equivalente al 12%) se centra exclusivamente en la población pediátrica. En resumen, el 33% de los ensayos en el campo de las EERR incluyen a población menor de 18 años, en comparación con solo el 11% de los ensayos relacionados con enfermedades prevalentes, como se muestra en la Tabla 2³.

Tabla 2. Rangos de edad en estudios clínicos (n=4.387)

Rango de edad	EERR	%	Prevalentes	%
Menores de 18 años	115	12%	188	5%
Mixta: menores y mayores de 18 años	199	21%	184	5%
18 años y más	651	67%	3050	89%
Total	965	100%	3422	100%

Nota: datos hasta agosto de 2023.

Fuente: elaboración propia a partir del Registro Español de Estudios Clínicos (REec)³

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

Los 965 ensayos en EERR se han llevado a cabo en 332 centros de investigación. De estos centros, casi la mitad (el 44%) están situados en la región de Cataluña (90; 27%) o en la Comunidad de Madrid (57; 17%). Les siguen, en términos de cantidad de centros, Andalucía (45; 14%) y la Comunidad Valenciana (27; 8%). Las restantes 12 Comunidades Autónomas (CCAA) albergan el 34% restante de centros (112) (Tabla 3)³.

Por su parte, los cuatro hospitales con mayor cantidad de ensayos clínicos (siendo los únicos centros con más de 200 ensayos realizados) fueron el Hospital Universitari Vall D'Hebron en Barcelona (con 418 ensayos), seguido del Hospital Universitario y Politécnico La Fe en Valencia (con 266 ensayos), el Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid (con 259 ensayos) y el Hospital Clínic de Barcelona (con 243 ensayos)³.

1.2. El proceso de desarrollo de un MMHH

El proceso de desarrollo de un nuevo medicamento^I para una enfermedad rara es similar al de las enfermedades prevalentes, y generalmente tiene una duración de 10 a 12 años^{4,5}. Este proceso está compuesto por diversos hitos, que abarcan desde el descubrimiento del medicamento ("drug discovery"), pasando por la investigación in vitro e in vivo, la preparación para la primera fase de pruebas en humanos, el desarrollo clínico (fases I-III) y, finalmente, la solicitud de autorización del nuevo medicamento o licencia biológica^{II} (Figura 3)⁶.

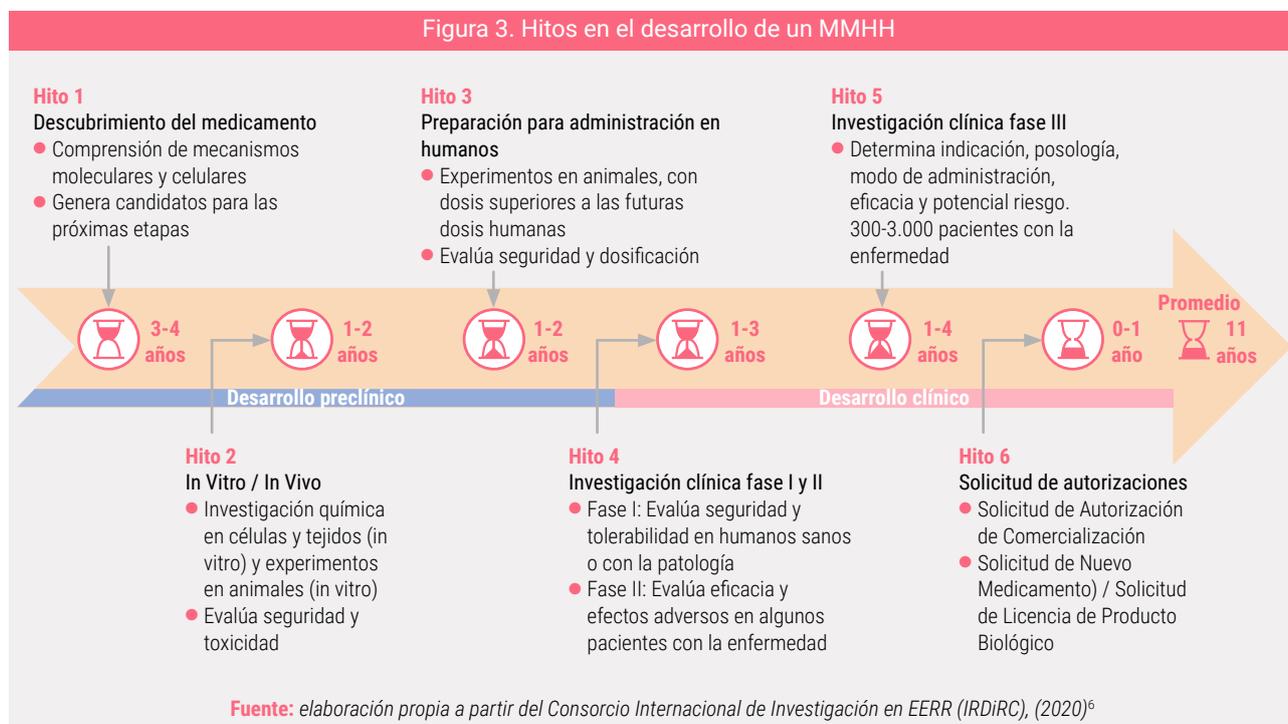
Tabla 3. Centros de investigación de los ensayos en curso en EERR, por localidad (n=332)

Comunidad Autónoma	n centros	%
Cataluña	90	27%
Madrid	57	17%
Andalucía	45	14%
Comunidad Valenciana	27	8%
Galicia	22	7%
Castilla y León	16	5%
País Vasco	15	5%
Castilla-La Mancha	11	3%
Canarias	10	3%
Extremadura	8	2%
Asturias	7	2%
Aragón	5	2%
Murcia	5	2%
Navarra	5	2%
Islas Baleares	4	1%
Cantabria	4	1%
No reportada	1	0%
Total	332	100%

Nota: datos hasta agosto de 2023.

Fuente: elaboración propia a partir del Registro Español de Estudios Clínicos (REec)³

Figura 3. Hitos en el desarrollo de un MMHH



^I A diferencia del proceso de desarrollo estándar, en la reutilización de medicamentos no se establece un punto específico para la primera fase de pruebas en humanos.

^{II} En este capítulo, no abordaremos la fase IV, ya que esta etapa se inicia después de que un medicamento haya sido aprobado para su uso en la población general tras los ensayos de las fases I, II y III. En esta fase, se busca evaluar el rendimiento del medicamento en escenarios de la vida real, analizar los riesgos y beneficios a largo plazo de su uso, y detectar posibles efectos secundarios infrecuentes. La discusión sobre la fase IV se abordará en capítulos subsiguientes.

A continuación, se detallan las particularidades de cada momento clave.

Hito 1: Descubrimiento del medicamento (“*drug discovery*”)

Los factores que motivan el descubrimiento de nuevos fármacos engloban desde el surgimiento de nuevas perspectivas sobre procesos patológicos, hasta la evaluación de compuestos moleculares en búsqueda de propiedades terapéuticas y el ocasional hallazgo de efectos inesperados en tratamientos existentes, entre otros aspectos⁶.

El proceso comienza con investigaciones enfocadas en comprender los mecanismos moleculares y celulares, así como su impacto en las afecciones. Esta fase es conocida como descubrimiento del medicamento (“*drug discovery*”), y generalmente abarca un periodo de 3 a 4 años. El propósito es generar compuestos candidatos con propiedades farmacológicas adecuadas para avanzar a las fases posteriores del desarrollo^{6,7}.

Hito 2: Investigación *in vitro* e *in vivo*

En esta etapa, se llevan a cabo dos tipos de investigación preclínica. En primer lugar, la investigación *in vitro*, que implica pruebas químicas en células, tejidos u órganos aislados. En segundo lugar, la investigación *in vivo*, que se lleva a cabo en animales⁶. Se considera que se ha alcanzado la validación cuando se demuestra suficiente evidencia de actividad biológica tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, se adquiere una comprensión adecuada de la farmacocinética y la farmacodinámica del medicamento, y se genera información preliminar sobre su toxicología y seguridad⁶. Esta fase puede extenderse por un período de tiempo de 1 a 2 años⁸. Con base en estos datos, los investigadores pueden planificar la siguiente fase⁶.

Hito 3: Preparación para la primera administración en humanos

Con el propósito de posibilitar el inicio de pruebas en seres humanos para productos farmacéuticos, las autoridades reguladoras exigen que los investigadores evalúen la seguridad del producto en animales, utilizando dosis superiores a las futuras dosis humanas correspondientes⁶. Estos experimentos se llevan a cabo bajo condiciones altamente controladas, y resultan cruciales para brindar información detallada acerca de la dosificación y los niveles de toxicidad⁶. Esta fase puede extenderse por un período de tiempo de 1 a 2 años⁸. Tras concluir las pruebas preclínicas, los investigadores revisan minuciosamente sus hallazgos para determinar si el fármaco en cuestión puede someterse a pruebas en seres humanos⁶.

Hito 4: Investigación clínica - fases I y II

Mientras que la investigación preclínica responde a preguntas básicas sobre la seguridad de un medicamento, la fase de investigación o desarrollo clínico se centra en conocer cómo interactúa el medicamento con el cuerpo humano⁶.

Fase I

El “Primero en Humanos” es el primer ensayo clínico (EC) en el que el medicamento probado previamente en animales se prueba por primera vez en voluntarios normales (personas sanas). En la mayoría de los casos, participan de 20 a 80 voluntarios sanos o personas con la enfermedad/condición en este primer estudio (o conjunto de estudios), con el objetivo de proporcionar información inicial sobre seguridad y tolerabilidad, ya que los investigadores ajustan los esquemas de dosificación en función de los datos de los animales para descubrir cuánto medicamento puede tolerar el cuerpo y cuáles son sus efectos secundarios agudos⁶.

Sin embargo, si un nuevo medicamento está destinado a ser utilizado en pacientes con cáncer o si la administración del medicamento supone riesgos para los voluntarios sanos (por ejemplo, en el caso de la mayoría de los productos biotecnológicos), los investigadores realizan estudios de fase I en pacientes con ese tipo de cáncer/

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

EERR, sobre todo por cuestiones éticas, ya que en enfermedades graves, la necesidad de nuevos tratamientos es apremiante, y realizar estudios de fase I en pacientes permite acelerar el proceso de desarrollo del medicamento, al involucrar directamente a la población objetivo^{6,9}.

Propósito: Seguridad y dosificación.

Participantes: De 20 a 80 voluntarios sanos o personas con la enfermedad/condición.

Duración del estudio: Varios meses.

Fase II

En los estudios de fase II, los investigadores administran el medicamento a un (pequeño) grupo de pacientes con la enfermedad o condición para la cual se está desarrollando el medicamento. El objetivo de los estudios de esta fase es proporcionar las primeras pruebas de actividad biológica, eficacia y seguridad en la población de pacientes prevista, así como seleccionar la(s) mejor(es) dosis para estudios posteriores en fase III⁶.

Por lo general, estos estudios involucran a varios cientos de pacientes y no son lo suficientemente grandes como para demostrar formalmente si el medicamento será beneficioso para predecir con precisión la seguridad del producto. En EERR, los estudios de fase II (o fase I-II combinados) pueden ser mucho más pequeños, a veces solo con unas docenas de pacientes o incluso menos. Su duración es de hasta 2 años⁶.

Propósito: Eficacia y efectos secundarios.

Participantes: Hasta varios cientos de personas con la enfermedad/condición (en EERR a veces solo unas docenas).

Duración del estudio: Desde varios meses a 2 años.

Hito 5: Investigación clínica - fase III

Los investigadores diseñan estudios de fase III para demostrar si un producto ofrece o no un beneficio de tratamiento a una población específica, es decir, si la relación beneficio-riesgo del medicamento es positiva. A veces conocidos como estudios pivotaes, estos ensayos pueden involucrar a cientos o miles de participantes para indicaciones terapéuticas grandes y a decenas o cientos para EERR. Los datos recopilados en los estudios de fase III determinan la indicación terapéutica, la posología y el modo de administración, así como la eficacia esperada y el riesgo potencial según se informa en el prospecto de información para el paciente. Debido a que estos estudios son más grandes y de mayor duración, es más probable que los resultados muestren efectos secundarios a largo plazo o raros.

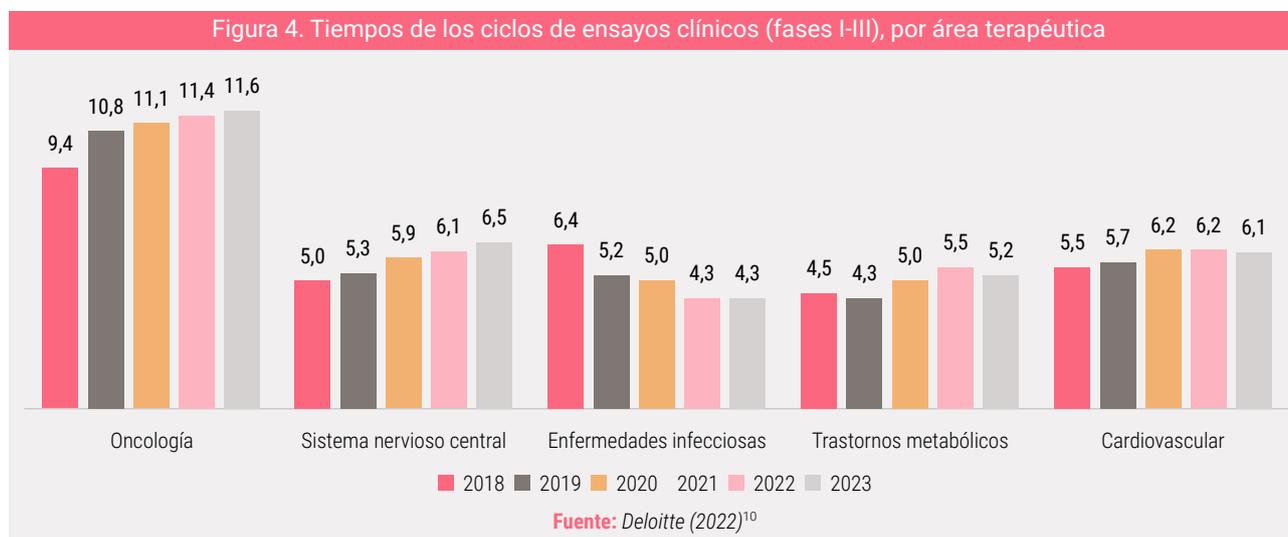
Propósito: Eficacia y monitorización de eventos adversos.

Participantes: De 300 a 3.000 voluntarios que tienen la enfermedad o condición (decenas o cientos en EERR).

Duración del estudio: De 1 a 4 años.

Pese a la escasez de datos relacionados con los tiempos para el desarrollo específico de MMHH, existe evidencia de que diversas áreas terapéuticas experimentaron la capacidad de mantener e incluso disminuir los lapsos temporales de los ciclos de ensayos clínicos durante los últimos 5 años. No obstante, en el ámbito de la oncología, se registró un aumento en la longitud de estos intervalos, notablemente más pronunciado en comparación con otras disciplinas terapéuticas, alcanzando una extensión de 11,6 años en 2022. Esta expansión temporal adicional se encuentra vinculada a una serie de factores complejos, entre los cuales se incluyen la mayor so-

fisticación inherente a los ensayos y los desafíos inherentes al proceso de selección y retención de pacientes. Estos elementos serán examinados con mayor profundidad en las secciones subsiguientes de este capítulo¹⁰ (Figura 4).



Hito 6: Solicitud de autorización de nuevo medicamento o licencia biológica

Si un desarrollador de MMHH tiene evidencia de investigaciones preclínicas y clínicas (fases I a III) de que un medicamento es seguro y eficaz para su uso previsto, el solicitante puede presentar una solicitud para comercializar el medicamento ante la Autoridad Reguladora pertinente (es decir, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos [FDA], la Agencia Europea de Medicamentos [EMA], etc.). La solicitud de autorizaciones (no la aprobación en sí) suele tardar menos de un año.

1.3. Aspectos distintivos en la investigación en MMHH

La investigación en MMHH presenta diversas características distintivas en comparación con la investigación de fármacos para enfermedades prevalentes. Estas particularidades suelen representar obstáculos desde la concepción del fármaco hasta su comercialización. Entre los elementos más destacados, se encuentran los siguientes:

→ Reclutamiento de participantes en los ensayos clínicos

La inclusión de un número suficiente de individuos afectados por trastornos raros en un ensayo clínico enfrenta dificultades, dado que la prevalencia de dichos pacientes es reducida y su distribución geográfica puede ser dispersa, especialmente en enfermedades ultra-raras⁵.

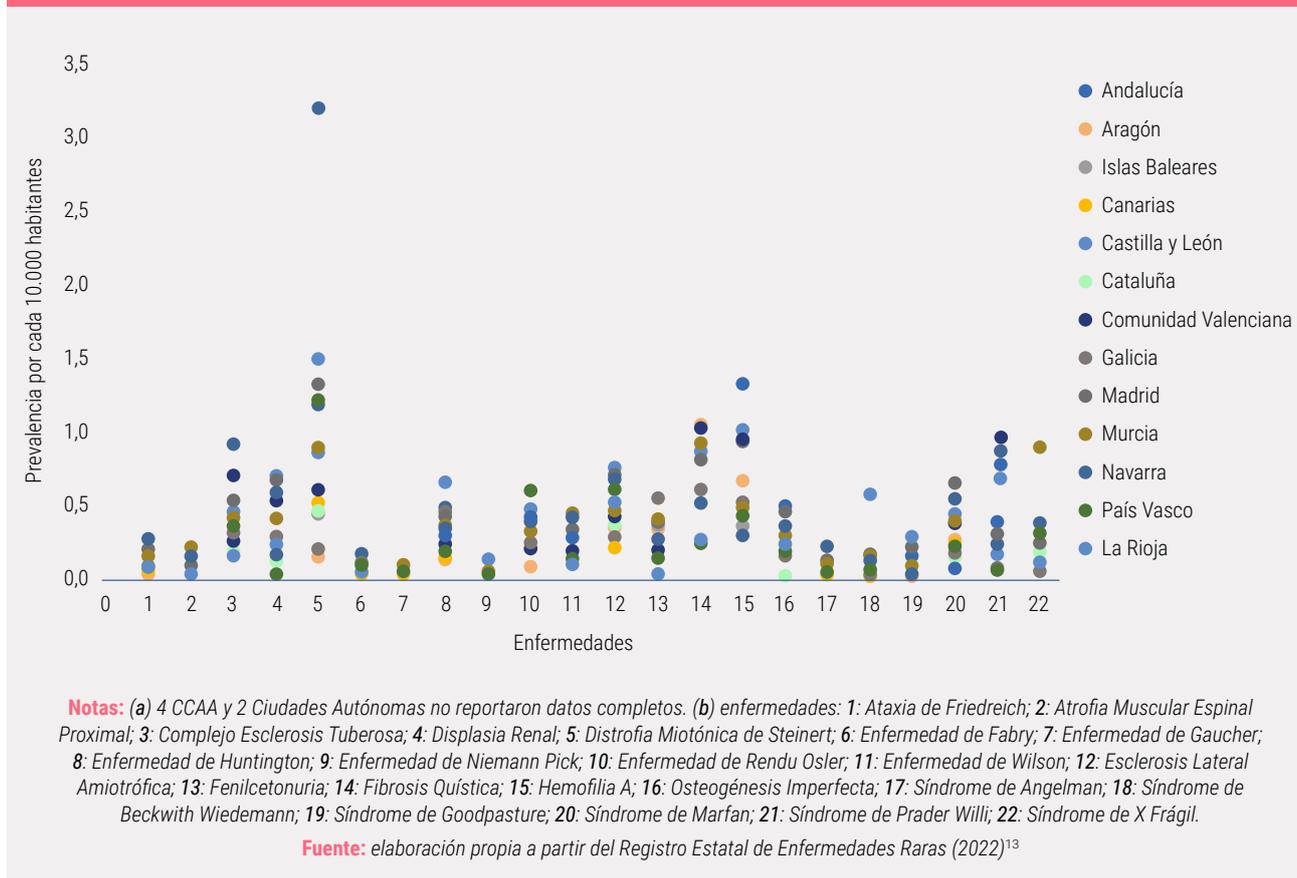
A pesar de que haya 30 millones de europeos (incluyendo 3 millones de españoles) que padecen enfermedades poco comunes¹¹, cada enfermedad poco frecuente, según la definición de la Comisión Europea, se caracteriza por tener 5 casos o menos por cada 10.000 habitantes¹².

El informe del Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), del Instituto de Salud Carlos III, ha documentado un total de 28.397 casos de EERR en España hasta el 1 de enero de 2022. Esto representa aproximadamente el 1% de los casos potenciales en el país. Estos casos corresponden a 22 enfermedades poco frecuentes, que constituyen alrededor del 0,3% de todas las enfermedades conocidas. Estas condiciones provienen de 13 Comunidades Autónomas (si bien 4 CCAA y 2 ciudades autónomas no proporcionaron datos completos)¹³.

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

Según los datos existentes, se puede observar que las tasas de prevalencia de estas enfermedades raras varían en nuestro país, fluctuando entre 0,0040 y 3,1840 casos por cada 10.000 habitantes. En promedio, la tasa es de 0,293, mientras que la mediana se ubica en 0,2020, con el primer cuartil en 0,0910 y el tercer cuartil en 0,3990. Estos valores muestran prevalencias notablemente inferiores al umbral superior establecido por la Unión Europea para clasificar un caso como enfermedad poco común¹³.

Figura 5. Prevalencias de las EERR en España, según CCAA (a 1 de enero de 2022, n=28.397 casos y 22 EERR)



Según los datos proporcionados por el Reer, el 72% de los pacientes con EERR registradas reside en cuatro CCAA, que son Andalucía con un 29% de las personas que padecen EERR, seguida de Madrid con un 21%, Cataluña con un 12% y la Comunidad Valenciana con un 10%. Estos datos parecen sugerir una concentración geográfica dentro de nuestro país¹³.

A pesar de este patrón, es esencial considerar que el número de pacientes varía notablemente según la enfermedad, oscilando entre 74 (casos de Enfermedad de Niemann Pick) y 3.634 (individuos con Distrofia Miotónica de Steinert). Es importante resaltar que únicamente cuatro enfermedades cuentan con más de 2.000 pacientes en España. Dada esta distribución desigual, cobra relevancia la discusión sobre la dispersión geográfica. Esto adquiere una importancia particular en el contexto de reclutar un número adecuado de pacientes para estudios y ensayos clínicos, ya que se hace necesario un esfuerzo a nivel nacional que abarque todas las CCAA, o incluso a nivel internacional¹³.

Tabla 4: Número de casos de EERR en España, por CCAA

ER	AN	AR	IB	IC	CL	CAT	CV	G	M	MU	NA	PV	LR	OT	TOT
1	217	4	10	11	48	101	46	23	136	21	18	15	2	-	652
2	136	10	5	26	29	97	66	24	72	31	10	10	1	1	517
3	765	57	33	59	106	135	133	82	353	58	45	74	5	1	1.905
4	581	14	28	49	49	83	262	72	446	60	38	2	5	4	1.689
5	1.001	20	53	115	205	349	301	51	887	132	209	264	47	-	3.634
6	132	-	7	4	11	71	46	26	58	14	6	17	-	-	392
7	69	-	3	1	14	35	19	15	33	14	0	7	-	-	210
8	409	18	47	34	156	265	127	125	288	57	23	41	9	-	1.599
9	16	-	0	2	4	14	4	9	12	6	1	2	4	-	74
10	230	9	36	86	110	276	104	66	267	47	25	130	13	8	1.399
11	226	17	19	26	33	112	86	35	215	65	27	29	3	-	893
12	433	42	44	45	179	263	201	74	474	67	44	131	16	75	2.013
13	322	43	43	35	63	289	96	146	251	59	17	29	1	7	1.394
14	757	138	72	113	202	390	511	163	538	138	33	51	8	32	3.114
15	1.120	88	39	95	242	366	208	139	628	75	62	89	9	18	3.160
16	413	-	18	43	73	10	175	42	305	41	23	40	7	4	1.190
17	89	-	4	4	9	69	25	15	78	15	14	8	-	-	330
18	106	-	0	1	2	28	14	5	104	23	7	9	18	-	317
19	131	1	2	6	14	40	30	7	135	12	2	0	9	-	389
20	448	32	18	50	100	108	186	47	432	57	35	46	2	5	1.561
21	318	13	17	22	29	128	39	17	194	23	15	11	5	2	831
22	288	23	32	10	57	128	34	13	165	133	24	66	3	1	976
n(t)	8.207	529	530	837	1.735	3.357	2.713	1.196	6.071	1.148	678	1.071	167	158	28.397
%(t)	29%	2%	2%	3%	6%	12%	10%	4%	21%	4%	2%	4%	1%	1%	100%

Notas: (a) enfermedades: 1: Ataxia de Friedreich; 2: Atrofia Muscular Espinal Proximal; 3: Complejo Esclerosis Tuberosa; 4: Displasia Renal; 5: Distrofia Miotónica de Steinert; 6: Enfermedad de Fabry; 7: Enfermedad de Gaucher; 8: Enfermedad de Huntington; 9: Enfermedad de Niemann Pick; 10: Enfermedad de Rendu Osler; 11: Enfermedad de Wilson; 12: Esclerosis Lateral Amiotrófica; 13: Fenilcetonuria; 14: Fibrosis Quística; 15: Hemofilia A; 16: Osteogénesis Imperfecta; 17: Síndrome de Angelman; 18: Síndrome de Beckwith Wiedemann; 19: Síndrome de Goodpasture; 20: Síndrome de Marfan; 21: Síndrome de Prader Willi; 22: Síndrome de X Frágil. A(b) CCAA: AN: Andalucía; AR: Aragón; CAT: Cataluña; CL: Castilla y León; CV: Comunidad Valenciana; G: Galicia; IB: Islas Baleares; IC: Islas Canarias; LR: La Rioja; M: Madrid; MU: Murcia; NA: Navarra; PV: País Vasco. ER: Enfermedades Raras. OT: Otras (44 CCAA y 2 Ciudades Autónomas, que reportaron datos incompletos)

Fuente: Registro Estatal de Enfermedades Raras (2022)¹³

→ Variabilidad genética

La etiología diversa de las EERR, derivada de múltiples mutaciones genéticas, plantea un reto en la identificación de una cohorte lo suficientemente homogénea como para participar en un EC⁵.

Cada año, se identifican nuevos genes vinculados a una variedad de afecciones poco comunes. En la base de datos de Orphanet, estos genes se registran y actualizan de manera constante conforme se publican investigaciones científicas recientes. Estos genes están relacionados con una o más enfermedades, y están enlazados con bases de datos que contienen información sobre diversas mutaciones¹⁴.

Desde el año 2009, se ha observado un promedio de 170 nuevos genes registrados anualmente. Esto equivale a un incremento promedio del 5% en la cantidad de genes registrados entre 2009 y 2022. En la actualidad, hay un total de 4.440 genes catalogados que están asociados con 3.696 enfermedades poco frecuentes. Dado que Orphanet ha identificado 6.258 EERR en su catálogo, podríamos inferir que conocemos apenas el 60% de los genes vinculados a las EERR que actualmente están documentadas¹⁴.

Estudio de caso

Neurodegeneración asociada a pantotenato-quinasa (PKAN)

Para comprender los desafíos relacionados con la selección de una cohorte de pacientes homogénea en un EC de EERR, enfoquémonos en un ejemplo concreto: la PKAN.

PKAN presenta desafíos en la selección de pacientes para estudios clínicos debido a su variada presentación clínica y tasas de progresión. La verdadera prevalencia de la enfermedad sigue siendo incierta, con estimaciones que indican 1-3 casos por millón. El diagnóstico de PKAN a menudo se retrasa y la falta de biomarcadores de la enfermedad complica aún más la identificación de pacientes. El espectro clínico de PKAN comprende fenotipos clásicos y atípicos, cada uno caracterizado por una edad de inicio, síntomas y progresión de la enfermedad distintos. Estas diferencias requieren enfoques personalizados para la selección de pacientes y el diseño de estudios¹⁵.

Las estrategias para la selección de pacientes en EERR como PKAN implican considerar múltiples cohortes de pacientes o estudios de registro. Los distintos fenotipos clásicos y atípicos exigen estudios separados. Los pacientes clásicos presentan inicio temprano, progresión rápida y síntomas relacionados con el movimiento, mientras que los pacientes atípicos tienen un inicio más tardío, una progresión más lenta y rasgos neuropsiquiátricos. Son necesarios dos estudios enfocados para evaluar mejor la eficacia del tratamiento, pero esto supone desafíos, como el reclutamiento de subgrupos con poder estadístico adecuado y el riesgo de resultados contradictorios¹⁵.

Equilibrar la homogeneidad y la heterogeneidad es crucial. El estudio inicial podría centrarse en pacientes con PKAN clásico, ya que su progresión más rápida permite una detección más sensible del efecto del tratamiento. Sin embargo, demostrar la eficacia es difícil debido a la gravedad y rapidez de la progresión de la enfermedad. Para los pacientes con PKAN atípico y progresión más lenta, se requieren observaciones más prolongadas, lo que podría dificultar la distinción entre fluctuaciones naturales y efectos del tratamiento. Esto lleva a considerar estudios de seguimiento posteriores al lanzamiento o estudios que habiliten variables clínicas para comprender mejor las tasas de progresión intrapersonal¹⁵.

Agrupar a los pacientes en EERR con diversos fenotipos puede ser problemático debido al número limitado de participantes. Si bien algunos estudios inscriben a todos los tipos de pacientes, este enfoque puede arrojar resultados heterogéneos. Alternativamente, inscribir a todos los tipos podría funcionar cuando se centra en un biomarcador cercano o se realizan estudios de seguimiento no farmacológico. En última instancia, las estrategias de selección de pacientes en PKAN deben equilibrar cuidadosamente la heterogeneidad clínica, la progresión de la enfermedad y la evaluación de la eficacia del tratamiento¹⁵.

Desafíos en la identificación de cohortes en la enfermedad neurodegenerativa PKAN

- Prevalencia incierta: estimaciones de 1-3 casos/millón. La falta de biomarcadores dificulta la identificación de la enfermedad.
- Espectro clínico con fenotipos clásicos y atípicos exige enfoques personalizados. Estrategias: múltiples cohortes y estudios de registro. Los pacientes clásicos y atípicos necesitan estudios separados.
- El estudio inicial en PKAN clásico detecta algunos efectos de tratamiento, pero dificulta la demostración de eficacia. Estudios en pacientes PKAN atípicos necesitan observaciones prolongadas, para distinguir fluctuaciones naturales de los efectos del tratamiento.

Nota: PKAN: neurodegeneración asociada a pantotenato-quinasa.

Fuente: Videnovic (2023)¹⁵

→ **Caracterización de la historia natural**

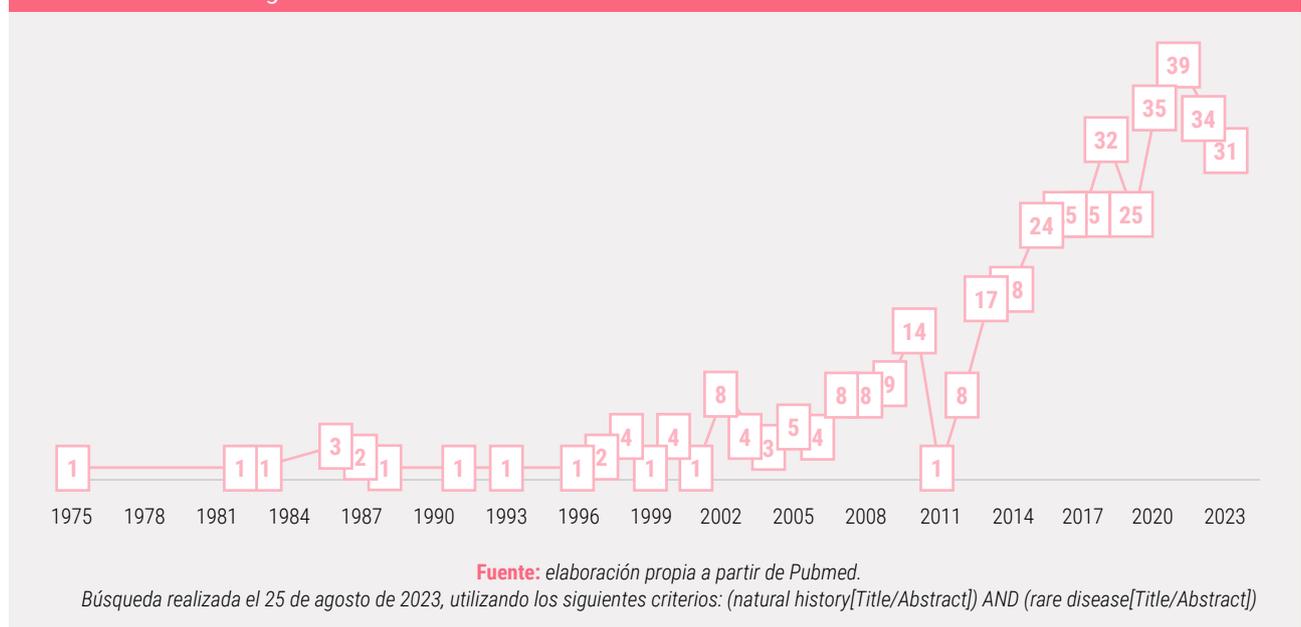
El entendimiento limitado acerca de la evolución natural de numerosas EERR complica la definición de objetivos pertinentes para los ensayos clínicos y la interpretación precisa de los resultados obtenidos⁵.

Varios estudios resaltan la importancia de comprender la historia natural de las EERR para el desarrollo de los MMHH. Sin embargo, es evidente que para muchas de estas afecciones nuestro conocimiento en este ámbito sigue siendo limitado¹⁶⁻¹⁸. No se han realizado investigaciones que hayan cuantificado de manera precisa estas lagunas de conocimiento. Es decir, aún no sabemos cuáles de las 6.000-7.000 ERR conocemos en profundidad y cuáles apenas entendemos.

No obstante, es innegable que se está impulsando la realización de estudios de historia natural en el contexto de las EERR. Un ejemplo destacado es la iniciativa de la FDA que ha proporcionado orientación a la industria mediante la creación de una guía titulada “Enfermedades Raras: Estudios de Historia Natural para el Desarrollo de Medicamentos”¹⁹.

Además, es importante señalar que las publicaciones que divulgan los resultados de investigaciones sobre la historia natural de estas enfermedades han experimentado un aumento constante en los últimos años. Entre 2000 y 2022, se ha observado un incremento promedio del 10% en el número de publicaciones. Esto se traduce en un incremento significativo en la producción científica, pasando de un promedio de 6 publicaciones anuales durante el período 2000-2010 a 21 publicaciones en el período 2011-2020, y finalmente, a 35 publicaciones entre 2021 y 2023, tal como se puede apreciar en la Figura 6.

Figura 6. Publicaciones de resultados de estudios de historia natural en EERR



→ **Carencia de modelos animales idóneos**

Diversos trastornos genéticos raros carecen de modelos animales apropiados, lo que obstaculiza la realización de investigaciones preclínicas y la valoración de la seguridad y eficacia de eventuales tratamientos. Incluso cuando se dispone de modelos animales, la extrapolación directa de los hallazgos a la esfera humana puede ser limitada⁵.

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

El avance en la creación de tratamientos para EERR se apoya en gran medida en los datos de seguridad y eficacia que se obtienen de modelos animales en la fase preclínica. Sin embargo, es crucial utilizar modelos adecuados y garantizar el diseño preciso de los experimentos in vivo. De lo contrario, la utilidad de los datos generados se verá restringida y los resultados carecerán de relevancia en su aplicación clínica²⁰.

Lamentablemente, se ha observado en un número considerable de investigaciones que el uso de modelos de ratones poco idóneos afecta negativamente la calidad de los estudios²⁰. Un ejemplo ilustrativo se puede encontrar en el caso del modelo transgénico TDP-43^{III} para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En la presentación inicial del modelo, científicos de la Universidad de Washington identificaron características distintivas de la ELA y atribuyeron la letalidad del modelo a la degeneración de las neuronas motoras²², lo que generó un gran entusiasmo entre la comunidad científica, ya que ofrecía una alternativa a los modelos transgénicos previos basados en la mutación del Superóxido Dismutasa y ampliamente utilizados para investigaciones en ELA. Varias investigaciones comenzaron a emplear esta línea de ratones para evaluar compuestos en la fase preclínica²⁰. No obstante, se descubrió que la letalidad característica de los ratones TDP-43 no estaba vinculada a la disfunción o degeneración de las neuronas motoras, como se creía inicialmente, sino que dicha letalidad se debía a una obstrucción intestinal²³. Este hallazgo subraya la importancia de utilizar modelos animales apropiados y de interpretar cuidadosamente los resultados obtenidos en la fase preclínica, a fin de garantizar una traducción efectiva y confiable de los descubrimientos hacia aplicaciones clínicas futuras.

En este contexto, cobra relevancia el proyecto Consorcio Internacional de Fenotipado de Ratones (IMPC, por sus siglas en inglés). El IMPC es un esfuerzo internacional liderado por 21 instituciones de investigación, con el objetivo de identificar la función de cada gen codificador de proteínas en el genoma del ratón. Para lograr esto, el IMPC está procediendo de manera sistemática a inactivar o anular cada uno de los aproximadamente 20.000 genes que conforman el genoma del ratón. Posteriormente, los ratones con genes inactivados/anulados se someten a pruebas fisiológicas estandarizadas (pruebas de fenotipado) en diversos sistemas biológicos con el fin de inferir la función génica, antes de que los datos sean puestos a disposición de la comunidad investigadora. En julio de 2023, ya se habían generado inactivaciones/anulaciones para más de 10.000 genes. Más de 8.400 de estas inactivaciones/eliminaciones habían sido fenotipadas, generando más de 100 millones de puntos de datos y más de 700.000 imágenes²⁴.

Finalmente, entre las distintas especies animales, las ratas, ratones y aves criados con propósitos específicos constituyen casi el 90% de los animales empleados para fines de investigación²⁵. No obstante, el creciente reconocimiento de la sensibilidad animal y su capacidad para experimentar dolor y sufrimiento ha suscitado una enérgica oposición a la investigación con animales entre numerosos científicos y la opinión pública en general. Debido a estas preocupaciones, el empleo de animales en la investigación está menguando en áreas donde existen métodos alternativos in vitro o in silico disponibles²⁵. En el campo de las EERR, está en ascenso el uso del pez cebra como alternativa al modelo en ratones²⁶.

→ Limitación de recursos

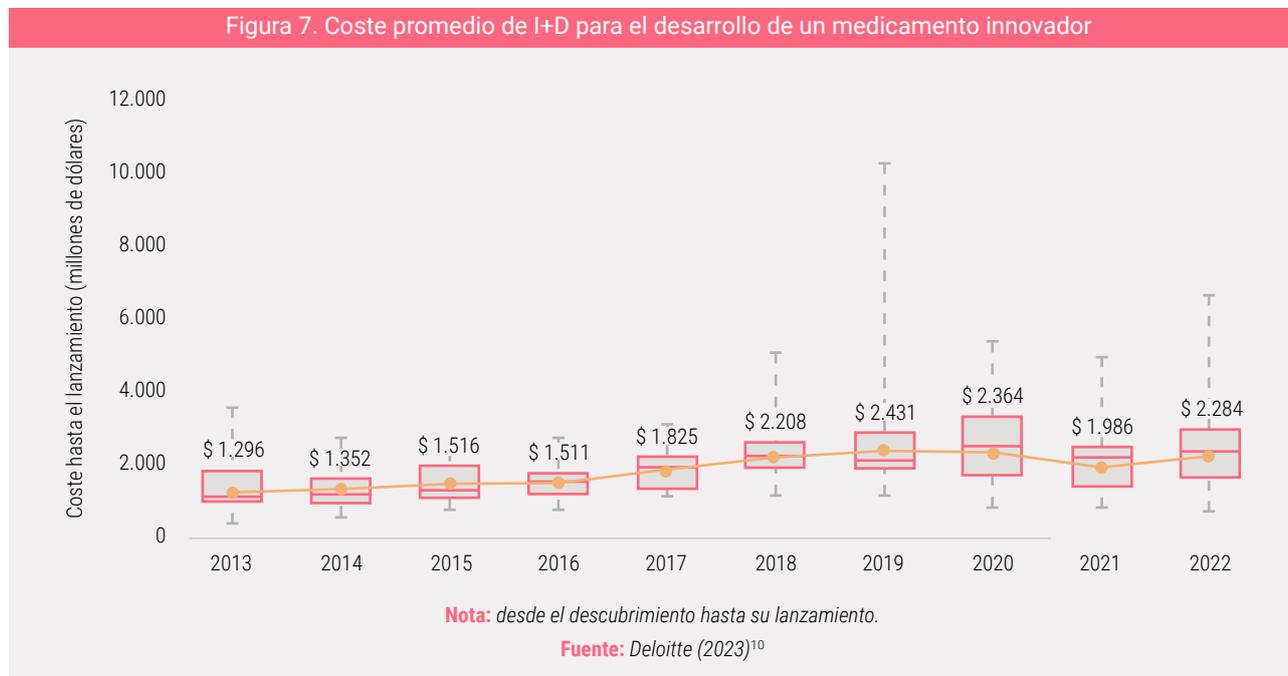
La ejecución de ensayos clínicos para abordar las EERR acarrea costes considerables y plazos prolongados, por lo que muchas empresas biotecnológicas y farmacéuticas de menor envergadura podrían carecer de los recursos necesarios para emprender tales iniciativas⁵.

No contamos con datos relacionados con los gastos específicos en I+D para los MMHH. No obstante, disponemos de una gran cantidad de información sobre los gastos en I+D de medicamentos en general. Esta información podría proporcionarnos una visión acerca de los costes involucrados en la producción de un medicamento innovador.

III Proteína de unión al ADN en respuesta transactiva de 43 kDa (kilodaltones) (TDP-43) es una proteína nuclear involucrada en la regulación de múltiples procesos celulares, ya que regula la transcripción y el transporte de más de 600 ARNm²¹

Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

En 2022, las 20 principales compañías farmacéuticas gastaron un total de 139.000 millones de dólares en I+D, con un coste promedio de desarrollo de un medicamento innovador, desde el descubrimiento hasta el lanzamiento, de 2.284 millones de dólares, representando un aumento de 298 millones de dólares en comparación con 2021 (Figura 7)¹⁰.



La selección de datos en el estudio de Deloitte se fundamenta en que son los datos más actuales y que abarcan datos históricos de los últimos 10 años. Sin embargo, en la literatura se ha publicado un amplio rango de datos relacionados con los costes de I+D de desarrollo de un nuevo medicamento, que oscila entre los 113 millones de dólares²⁷⁻²⁹ y los 6.000 millones de dólares²⁸⁻³⁰. Esta variación ha dado lugar a un debate que involucra principalmente a dos autores destacados. En 2020, Wouters y su equipo publicaron un estudio que señalaba un coste promedio de I+D de 1.600 millones³¹ de dólares por cada nuevo medicamento, mientras que la investigación de Dimasi en 2016 propuso un gasto promedio notablemente más elevado, de 2.800 millones de dólares³⁰.

Los puntos clave relacionados con estas discrepancias se basan en los siguientes argumentos. Por un lado, se cuestiona la asignación de un coste de capital a los esfuerzos de I+D, dado que la industria farmacéutica se dedica exclusivamente a ello y el coste de capital debería estar más próximo al 0% que al 10%. Por otro lado, existe debate acerca de la representatividad de las muestras (datos de grandes empresas farmacéuticas frente a datos de empresas pequeñas y medias [pymes]). También se destaca el uso de datos propietarios en comparación con datos públicos, además de las diferencias en los costes específicos de cada etapa (preclínica y clínica). Finalmente, se discute la imputación de los costes del desarrollo de moléculas que fracasaron (solo 1 de cada 10.000 moléculas investigadas se comercializa). En conjunto, estas perspectivas divergentes subrayan los matices existentes en la evaluación de los costes de la I+D farmacéutica²⁸.

Asimismo, un estudio efectuado por Schuhmacher et al. (2023) afirma que, entre los años 2001 y 2020, 16 de las principales compañías farmacéuticas canalizaron más de 1,5 billones de dólares en I+D, dando lugar al lanzamiento de 251 fármacos nuevos. En promedio, cada empresa farmacéutica invirtió alrededor de 4,4 mil millones de dólares anuales en I+D, logrando presentar aproximadamente 0,78 medicamentos novedosos por año. No obstante, casi la mitad de las empresas no lograron traducir sus inversiones en I+D en un valor comercial suficiente, evidenciando una relación negativa entre inversión y resultados. Esto ha llevado a algunas compañías a contrarrestar esta situación a través de fusiones y adquisiciones³².

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

Por su parte, el tiempo medio desde el inicio de los ensayos clínicos de Fase I hasta la conclusión de los ensayos de Fase III (“tiempo promedio del ciclo de ensayo clínico”) en 2022 fue de 7,09 años, lo cual concuerda en cierta medida con años previos, aunque con una extensión adicional de un año en comparación con 2014¹⁰ (Figura 8).

Figura 8. Tiempo medio del ciclo de los ensayos clínicos, diversas áreas terapéuticas (años)



→ Consideraciones éticas

Los trastornos genéticos raros a menudo afectan a poblaciones vulnerables, por lo que surgen dilemas éticos en torno a la ejecución de ensayos clínicos y la administración de tratamientos experimentales en estos grupos⁵.

Aunque las personas menores de edad no cuentan con la capacidad legal para otorgar su consentimiento, resulta fundamental buscar su asentimiento comunicando la información adaptada a su nivel de comprensión. En este contexto, los Comités de Ética desempeñan un papel crucial, ya que requieren de un profundo entendimiento de la dimensión pediátrica para lograr un equilibrio entre los beneficios y riesgos inherentes a la investigación en niños³³.

En este sentido, la colaboración activa de padres y niños en el proceso de desarrollo de la investigación adquiere una relevancia significativa. Esta colaboración no solo permite abordar las necesidades y preferencias de ambos grupos, sino que también contribuye a la incorporación de perspectivas fundamentales en el diseño y análisis de la investigación. No obstante, es importante recordar que la ausencia de capacidad legal para prestar consentimiento introduce implicaciones sustanciales en aspectos como el diseño, el análisis de datos y la selección de grupos de comparación en los ensayos. En consecuencia, es imprescindible que la ejecución de estos ensayos recaiga en investigadores altamente capacitados y con una sólida formación pediátrica³³.

Resulta imperativo abordar con diligencia el manejo de factores como el dolor, el miedo, la angustia y la posible separación de los padres. En este sentido, se requiere una estrategia de prevención y minimización eficiente que garantice el bienestar emocional y psicológico de los niños participantes. Es importante destacar que el grupo de recién nacidos se presenta como el segmento más vulnerable dentro de la población pediátrica, implicando una necesidad aún mayor de llevar a cabo revisiones meticulosas y cautelosas durante todas las etapas de la investigación³³.

Los aspectos éticos clave en la administración de placebo en EECC sobre EERR incluyen³⁴:

- 1. Consentimiento:** Los participantes deben proporcionar un consentimiento informado basado en una comprensión clara de los posibles beneficios, riesgos, incertidumbres y objetivos del ensayo.

2. Inclusión: La toma de decisiones éticas en los ensayos clínicos requiere la participación abierta de un conjunto diverso de partes interesadas, incluyendo expertos, pacientes, éticos y reguladores, para asegurar una perspectiva completa.

3. Mitigar riesgos: El diseño del estudio debe minimizar los posibles riesgos asociados con la administración de placebo. Esto podría incluir limitar la duración de la exposición al placebo, utilizar resultados primarios basados en el tiempo hasta el evento e incorporar una aleatorización desigual para reducir el número de sujetos que reciben placebo.

→ **Otros aspectos**

Entre otros aspectos, que se tratarán en otros capítulos de este informe, se encuentran:

Desafíos regulatorios: El marco normativo asociado a los trastornos genéticos raros es complejo, y cumplir con las exigencias regulatorias en términos de diseño, análisis de datos y presentación de solicitudes a las autoridades pertinentes supone un desafío⁵.

Escaso atractivo comercial: La limitada prevalencia de las EERR incide en la restricción del mercado correspondiente a los MMHH, conllevando una disminución en los incentivos económicos que podrían impulsar a las empresas farmacéuticas a invertir en el desarrollo de dichos medicamentos. Como resultado, los costes relativos a la I+D de deben ser sufragados en una base poblacional de pacientes notablemente reducida⁵.

Costes de tratamientos y reembolso: Ciertas enfermedades poco frecuentes constituyen afecciones crónicas que requieren un tratamiento a largo plazo, lo que puede aumentar el coste del tratamiento, ya que los pacientes pueden necesitar tomar el medicamento durante muchos años. Asimismo, el proceso de reembolso para los MMHH puede ser extenso y complejo, dificultando el acceso de los pacientes a estos fármacos⁵.

Costes de almacenamiento y distribución: Algunos MMHH presentan requisitos singulares de almacenamiento y distribución, lo cual también puede incrementar los costes asociados⁵.

Así, en la práctica, en contraste con patologías de carácter más habitual, los ensayos clínicos relacionados con las EERR tienden a caracterizarse por una escala muestral de menor dimensión, a lo que se suma la dificultad de llevar a cabo procesos estándar de aleatorización y la implementación del enfoque de doble ciego (ni el paciente ni el médico saben si se administra el fármaco o placebo). También existe el desafío de cuantificar la progresión de la enfermedad y la elección y utilización de agentes comparativos. Por último, cabe señalar que los ensayos en EERR generalmente conllevan intervalos temporales de duración más acotada^{3,35-37}.

Tabla 5. Características de los ensayos clínicos en enfermedades raras y prevalentes

Fuentes	Enfermedades raras				Enfermedades prevalentes			
	Bell (2014) ³⁷	Rana (2018) ³⁵	Kudyar (2023) ³⁶	REec (2023) ³	Bell (2014) ³⁷	Rana (2018) ³⁵	Kudyar (2023) ³⁶	REec (2023) ³
Tamaño de muestra	-	96	89	22	-	290	452	76
Aleatorización	36%	30%	42%	n.a.	72%	80%	87%	-
Doble ciego	18%	4%	37%	n.a.	35%	33%	60%	-
Comparador activo	22%	30%	54%	36%	43%	80%	59%	56%
Placebo	17%	-	-	31%	27%	-	-	29%
Duración media del ensayo (años)		5,0	-			6,9	-	-
Promotor comercial	-	-	-	90%	-	-	-	70%
Menores de 18 años	21%			33%	11%			11%

Fuentes: mencionadas en la tabla

1.4. Estrategias para abordar los desafíos en la investigación en MMHH

Para abordar los retos inherentes a la investigación en I+D, se emplean enfoques novedosos o alternativos en el diseño de ensayos clínicos, la aplicación de métodos analíticos distintos y la consideración de variables de resultado alternativas, como las variables subrogadas. Entre las principales categorías de diseños alternativos se incluyen³⁸:

- **Comparación con controles externos o históricos:** En situaciones donde resulta impracticable o éticamente inadecuado llevar a cabo una asignación aleatoria a un grupo de control, a menudo se recurre a ensayos de un solo brazo para evaluar nuevas terapias. Recientemente, se ha explorado la comparación de datos de sujetos de controles externos con estudios en curso. Este enfoque implica contrastar características de cohortes, criterios de inclusión, medición de resultados y otros factores para asegurar comparaciones significativas. Los datos de la historia natural también pueden funcionar como controles externos, pero requieren ajustes para tener en cuenta las diferencias.
- **Diseños con enfoque longitudinal:** Los diseños longitudinales aprovechan mediciones repetidas en los mismos pacientes para incrementar la utilidad de los datos y reducir la variabilidad. Estos incluyen estudios autocontrolados, diseños cruzados (donde los pacientes reciben diferentes tratamientos en secuencia) y diseños N-de-1 (donde individuos reciben distintos tratamientos a lo largo del tiempo). Las mediciones repetidas también pueden mejorar los estudios paralelos aleatorizados, permitiendo la comparación entre tratamientos de forma transversal y dentro de los sujetos.
- **Protocolos maestros:** Estos enfoques innovadores evalúan múltiples terapias experimentales o poblaciones definidas por biomarcadores bajo un protocolo general. Los ensayos de plataforma, un tipo de protocolo maestro, emplean brazos de control compartidos y múltiples brazos experimentales, lo que conduce a una mayor eficiencia en el reclutamiento y tamaños de muestra más reducidos. Los ensayos de cesta (*basket*) se refieren a diseños en los cuales se evalúa una terapia dirigida en múltiples enfermedades que tienen alteraciones moleculares comunes. Por otro lado, los ensayos paraguas (*umbrella*) evalúan múltiples terapias dirigidas a una sola enfermedad que se estratifica en subgrupos según la alteración molecular. Los ensayos de cesta y los ensayos paraguas emplean un protocolo de cribado molecular que permite reclutar diferentes enfermedades con las mismas alteraciones moleculares o que diferencia la enfermedad única en diferentes subtipos moleculares³⁹.
- **Diseños adaptativos:** Los diseños adaptativos permiten ajustar los procedimientos del ensayo o los métodos estadísticos durante el estudio, mejorando la flexibilidad y la eficiencia. La aleatorización adaptativa ajusta las probabilidades de asignación aleatoria según los datos acumulados. Los ensayos de búsqueda de dosis adaptativos identifican las dosis máximas tolerables de manera más eficiente que los métodos tradicionales. Otros diseños adaptativos comprenden diseños secuenciales de grupos, reestimación del tamaño de muestra, fase I/II híbrida y diseños múltiples adaptativos. Una planificación adecuada, que incluya un diálogo temprano con reguladores, resulta esencial para preservar la integridad del estudio e incrementar la aceptación y validez de los resultados obtenidos.

Por su parte, las principales estrategias analíticas novedosas utilizadas en el contexto de la investigación en MMHH son las que se describen a continuación³⁸:

- **Inferencia causal:** Cuando no es posible la aleatorización, los métodos de inferencia causal pueden ayudar a controlar los sesgos y proporcionar comparaciones válidas entre nuevas terapias y grupos de control. Estos métodos se utilizan cada vez más en la evaluación de la evidencia de beneficio-riesgo durante el desarrollo terapéutico, especialmente en entornos de EERR. La inferencia causal implica estimar los efectos del tratamiento mediante la comparación de los resultados observados bajo diferentes tratamientos, teniendo en cuenta los posibles sesgos y factores de confusión. Estrategias como el marco del "ensayo objetivo", el em-

parejamiento según el puntaje de propensión y la ponderación por inverso de la probabilidad de tratamiento se utilizan para minimizar los sesgos. El éxito de los métodos de inferencia causal depende del tamaño del efecto del tratamiento y del tamaño de la muestra.

- **Obtención de evidencia de otras fuentes:** Esta estrategia implica integrar información de diferentes fuentes o poblaciones. La obtención de evidencia podría ser dentro de un ensayo con diferentes tipos de enfermedades, entre ensayos o de adultos a poblaciones pediátricas. Métodos como el modelado bayesiano jerárquico y los enfoques meta-analítico-predictivos facilitan la integración de información. La suposición de intercambiabilidad entre cohortes o ensayos es importante para estos métodos, y se han propuesto extensiones que adaptan la obtención de información según la evidencia acumulada.
- **Otras consideraciones analíticas:**
 - **Inferencia basada en aleatorización:** En lugar de la inferencia tradicional basada en verosimilitudes, la inferencia basada en la aleatorización utiliza todas las posibles permutaciones de asignaciones de tratamiento para calcular los valores de P. Es resistente a los sesgos causados por las tendencias temporales y funciona bien con tamaños de muestra pequeños, lo que lo hace adecuado para ensayos de EERR.
 - **Estrategia analítica adaptativa:** Los diseños adaptativos requieren estrategias analíticas adaptativas correspondientes. Por ejemplo, si un ensayo tiene decisiones intermedias para graduarse de un tratamiento eficaz de manera temprana, el análisis final debe reflejar este cambio.
 - **Evaluación del tamaño de la muestra:** Es crucial evaluar el tamaño de muestra necesario para el poder del estudio. Las simulaciones se emplean a menudo, especialmente en diseños complejos como protocolos maestros o aquellos que implican obtención de evidencia.
 - **Farmacometría:** Es una estrategia alternativa que permite extrapolaciones de información entre poblaciones, lo que potencialmente hace que los ensayos sean más éticos y eficientes.

La correcta selección de variables clínicas en el ámbito de las investigaciones médicas también juega un papel fundamental en el éxito de los ensayos clínicos. Estas variables presentan una gama diversa en términos de importancia y dificultad para su medición. Van desde indicadores de alto nivel como la “curación” o la supervivencia global, que actúan como el estándar de referencia, hasta variables intermedias como el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, que ofrecen una perspectiva sobre la gravedad y la eficacia del tratamiento. La validación de estas variables se complica especialmente cuando se trabaja con estudios de tamaño reducido, donde el número de pacientes es limitado^{40,41}.

Dentro de este contexto, algunas variables clínicas adquieren una importancia crucial. Por ejemplo, la medición de la insuficiencia renal en casos de enfermedad de Fabry puede tener un impacto significativo en la vida cotidiana y la supervivencia de los pacientes. Lograr una mejora en los síntomas y satisfacer las preferencias individuales de los pacientes cobra un valor incalculable, incluso si no se cuenta con evidencia directa que vincule estas mejoras con la progresión de la enfermedad. No obstante, es imprescindible respaldar estas mejoras con un análisis profundo de cómo la enfermedad y el tratamiento interactúan entre sí. Esto incluye una evaluación rigurosa de la calidad de vida relacionada con la salud, sobre todo cuando los pacientes están confrontando una discapacidad de larga duración. En este sentido, se hace necesario utilizar escalas debidamente validadas y específicas para la enfermedad bajo investigación^{40,41}.

Cuando la comunidad médica carece de un consenso sólido sobre cuál es la variable más pertinente o cuando el entendimiento acerca del tratamiento es aún limitado, considerar múltiples variables aporta una perspectiva más completa. Sin embargo, es imperativo establecer una jerarquía entre estas variables para evitar confusiones y ser eficiente con el uso de recursos. En el caso de EERR, la utilización de variables subrogadas podría con-

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

vertirse en una necesidad si estas están validadas y son capaces de predecir beneficios clínicos. No obstante, la evaluación de estas variables puede ser un proceso complejo y, en ocasiones, requerir un respaldo de evidencia más sólido antes de que sean aprobados por entidades reguladoras^{40,41}.

1.5. Consideraciones adicionales en la investigación en MMHH

→ Incentivos a la investigación en MMHH por parte de la EMA

Los MMHH cuentan con varios mecanismos institucionales de apoyo para facilitar su desarrollo. Uno de ellos es la asistencia de protocolo, que ofrece orientación científica especializada adaptada a los MMHH, para ayudar a los patrocinadores a abordar consultas relacionadas con estudios esenciales para demostrar la eficacia, seguridad y calidad del producto⁴².

Además, el aspecto distintivo de la exclusividad de mercado se extiende a los MMHH autorizados, otorgándoles diez años de protección contra la competencia de medicamentos con indicaciones similares. Esta duración de protección puede extenderse dos años más para los MMHH pediátricos⁴². Los medicamentos no-huérfanos también tienen una exclusividad de mercado de diez años, limitada a los genéricos del producto de referencia⁴³.

Asimismo, las pymes disfrutan de incentivos adicionales, como el apoyo administrativo y procedimental de la oficina de pymes de la EMA y reducciones de tarifas, a medida que emprenden el desarrollo de medicamentos designados como huérfanos⁴².

Es importante señalar que, aunque la EMA no otorga subvenciones de investigación para los patrocinadores de MMHH, existen opciones de financiación alternativas de fuentes como los Programas Marco (PM) de Investigación e Innovación de la Unión Europea (1984-2013), como Horizonte 2020 (2013-2020), Horizonte Europa (2021-2027), UEProSalud (2021-2027) y fondos españoles, como los Proyectos Estratégicos para la Recuperación y Transformación Económica (PERTE), que han apoyado y seguirán apoyando la investigación en EERR a través de la financiación de proyectos que promuevan la investigación básica y traslacional, el desarrollo de nuevas terapias y herramientas de diagnóstico, entre otros⁴⁴.

→ Avances científicos en la investigación de MMHH

En el ámbito de las EERR, los diversos avances científicos han permitido una diversificación de las estrategias de investigación⁵. La modulación de la expresión génica también juega un papel fundamental, al permitir generar proteínas funcionales a pesar de las mutaciones. De igual manera, se utilizan anticuerpos monoclonales para intervenir en procesos patológicos específicos. Por su parte, tecnologías avanzadas permiten influir con precisión en la expresión genética⁵. En última instancia, la Terapia Celular, que incluye el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica, se presenta como una prometedora alternativa para diversas enfermedades genéticas raras. La reutilización de fármacos también contribuye a diversificar los enfoques terapéuticos. Estas perspectivas, que van desde la corrección a nivel molecular hasta la manipulación genómica, conforman un panorama multidisciplinar amplio en la búsqueda de abordajes terapéuticos efectivos para afecciones genéticas poco comunes⁵.

→ Otros aspectos

La investigación en EERR abarca una variedad de aspectos. Los principales elementos distintivos de la I+D en MMHH fueron discutidos en secciones anteriores. Sin embargo, es importante mencionar otras áreas que también forman parte del ámbito de la I+D en este campo:

1. Registros de EERR: En Europa, existen 827 registros de EERR⁴⁵. Un ejemplo notable en España es el ReeR⁴⁶.

- 2. Redes de investigación:** Las redes de investigación, como el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER)⁴⁷ y las *European Reference Networks*⁴⁸, están diseñadas para fomentar la colaboración en I+D, permitiendo un enfoque más colectivo y efectivo.
- 3. Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC):** El IRDiRC⁴⁹ trabaja globalmente para impulsar la I+D de terapias para EERR.
- 4. Papel de los pacientes y asociaciones:** El papel activo de los pacientes y las asociaciones que los representan, como la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)⁵⁰, la Academia Europea de Pacientes (EUPATI)⁵¹ y la Asociación Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS)⁵², es esencial en la investigación de EERR, ya que aportan perspectivas valiosas y contribuyen a la toma de decisiones informada.
- 5. Incorporación de medidas de resultados relacionados con el paciente:** La incorporación de resultados reportados por los pacientes (PROM) y las experiencias reportadas por los pacientes (PREM) es crucial para evaluar el impacto real de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes. Diseñar herramientas específicas para EERR mejora la precisión de estas evaluaciones^{15,53}.
- 6. Terapias Avanzadas:** El Plan de abordaje de terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud busca facilitar la implementación segura y eficiente de estas terapias⁵⁴.
- 7. Inteligencia Artificial en EERR:** La IA está revolucionando la investigación de EERR, al mejorar diagnósticos, pronósticos y tratamientos. Sin embargo, la generación y uso de datos de calidad son esenciales para su éxito⁵⁵.
- 8. Formación e información:** La formación e información son pilares en la investigación de EERR, y reconocer la genética clínica como especialidad es un paso necesario para impulsar un mayor conocimiento y un mejor abordaje de estas enfermedades⁵⁶.

Referencias bibliográficas

1. Orphanet. Orphanet Activity Report. 2022.

2. National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN). DDrare: Database of Drug Development for Rare Diseases. Laboratory of Rare Disease Information and Resource Library. Disponible en: https://ddrare.nibiohn.go.jp/index_e.html.

3. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [accedido 21 agosto 2023]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>.

4. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2307-22, doi: 10.1002/ajmg.a.38326.

5. Yoo H-W. Development of orphan drugs for rare disease. *Clin Exp Pediatr*. 2023, doi: 10.3345/cep.2023.00535.

6. IRDiRC. Orphan Drug Development Guide. Disponible en: <https://orphandrugguide.org/home>.

7. McCuiston LE, DiMaggio KV, Winton MB, Yeager JJ. *Pharmacology*. Chapter 1: Drug Development and Ethical Considerations. 11th edition. Saunders; 2022.

8. MatchTrial. How long does it take to develop a new drug? MatchTrial. 2020, Disponible en: <https://matchtrial.health/en/how-long-does-it-take-to-develop-a-new-drug/>.

9. Gupta P, Gupta V, Gupta YK. Phase I clinical trials of anticancer drugs in healthy volunteers: Need for critical consideration. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(4):540-2, doi: 10.4103/0253-7613.99350.

10. Deloitte. Seize the digital momentum. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2022. Deloitte Centre for Health Solutions. 2023.

11. Comisión Europea. Día Mundial de las Enfermedades Raras: 30 millones de europeos sufren más de 6.000 enfermedades raras diferentes. Disponible en: https://spain.representation.ec.europa.eu/noticias-eventos/noticias-0/dia-mundial-de-las-enfermedades-raras-30-millones-de-europeos-sufren-mas-de-6000-enfermedades-raras-2022-02-28_es.

12. Comisión Europea. 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). 2014.

13. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Situación de las Enfermedades Raras en España. Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR). 2022.

14. Orphanet. Orphanet: Reports. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN.

15. Videnovic A, Pfeiffer HCV, Tylki-Szymańska A, Berry-Kravis E, Ezgü F, Ganju J, et al. Study design challenges and strategies in clinical trials for rare diseases: Lessons learned from pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Front Neurol*. 2023;14:1098454, doi: 10.3389/fneur.2023.1098454.

16. Haq I, Brashear A. The vital role of natural history studies in rare disease: insights from X-linked dystonia parkinsonism. *Brain Commun*. 2023;5(3):fcad125, doi: 10.1093/braincomms/fcad125.

17. Ayala A, Cheetham J, Durham T, Maguire M. The Importance of Natural History Studies in Inherited Retinal Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023;13(3):a041297, doi: 10.1101/cshperspect.a041297.

18. Nickel M, Schulz A. Natural History Studies in NCL and Their Expanding Role in Drug Development: Experiences From CLN2 Disease and Relevance for Clinical Trials. *Front Neurol*. 2022;13:785841, doi: 10.3389/fneur.2022.785841.

19. FDA. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>.

20. Flora A. The Versatile Mouse Model for Rare Disease Research. Disponible en: <https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2019/May/the-versatile-mouse-model-for-rare-disease-research>.

21. Martínez González L. Modulación de TDP-43: una nueva estrategia terapéutica para la esclerosis lateral amiotrófica. <http://purl.org/dc/dcmitype/Text>, Universidad Complutense de Madrid, 2021.

22. Wegorzewska I, Bell S, Cairns NJ, Miller TM, Baloh RH. TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18809-14, doi: 10.1073/pnas.0908767106.

23. Hatzipetros T, Bogdanik LP, Tassinari VR, Kidd JD, Moreno AJ, Davis C, et al. C57BL/6J congenic Prp-TDP43A315T mice develop progressive neurodegeneration in the myenteric plexus of the colon without exhibiting key features of ALS. *Brain Res.* 2014;1584:59-72, doi: 10.1016/j.brainres.2013.10.013.

24. International Mouse Phenotyping Consortium. IMPC Data Release 19.1 Notes. [accedido 25 agosto 2023]. Disponible en: <https://www.mousephenotype.org/data/release>.

25. KIANI AK, PHEBY D, HENEHAN G, BROWN R, SIEVING P, SYKORA P, et al. Ethical considerations regarding animal experimentation. *J Prev Med Hyg.* 2022;63(2 Suppl 3):E255-66, doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2768.

26. Crouzier L, Richard EM, Sourbron J, Lagae L, Maurice T, Delprat B. Use of Zebrafish Models to Boost Research in Rare Genetic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13356, doi: 10.3390/ijms222413356.

27. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ.* 2012;345:e4348.

28. DiMasi JA. Research and Development Costs of New Drugs. *JAMA.* 2020;324(5):517, doi: 10.1001/jama.2020.8648.

29. Rennane S, Baker L, Mulcahy A. Estimating the Cost of Industry Investment in Drug Research and Development: A Review of Methods and Results. *Inq J Med Care Organ Provis Financ.* 2021;58:469580211059731, doi: 10.1177/00469580211059731.

30. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016;47:20-33, doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.

31. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA.* 2020;323(9):844, doi: 10.1001/jama.2020.1166.

32. Schuhmacher A, Hinder M, von Stegmann Und Stein A, Hartl D, Gassmann O. Analysis of pharma R&D productivity - a new perspective needed. *Drug Discov Today.* 2023;28(10):103726, doi: 10.1016/j.drudis.2023.103726.

33. European Commission. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. Revision 1. 2017.

34. Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, Cohen J, Hartung H-P, Aktas O, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(7):862-72, doi: 10.1177/1352458515620934.

35. Rana P, Chawla S. Orphan drugs: trends and issues in drug development. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018;29(5):437-46, doi: 10.1515/jbcpp-2017-0206.

36. Kudyar P, Konwar M, Khatri Z, Gogtay NJ, Thatte UM. Evaluation of clinical trials done for orphan drugs versus nonorphan drugs in infectious diseasesan eleven year analysis [2010-2020]. *Perspect Clin Res.* 2023;14(2):56-60, doi: 10.4103/picr.picr_137_21.

37. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:170, doi: 10.1186/s13023-014-0170-0.

38. Li Y, Izem R. Novel clinical trial design and analytic methods to tackle challenges in therapeutic development in rare diseases. *Ann Transl Med.* 2022;10(18):1034, doi: 10.21037/atm-21-5496.

39. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials.* 2019;20(1):572, doi: 10.1186/s13063-019-3664-1.

40. EMA. Guideline on Clinical Trials in Small Populations. 2006.

41. Zhou BY Yang Song, Yijie. *Drug Development for Rare Diseases.* New York: Chapman and Hall/CRC; 2023.

42. EMA. Orphan incentives. European Medicines Agency. [accedido 29 agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>.

43. European Commission. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. 2004.

44. European Commission. Rare diseases. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en.

45. Orphanet. Rare Disease Registries, cohorts and databases. Orphanet Report Series. 2023.

Investigación en medicamentos huérfanos: características distintivas

46. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de información del Registro Estatal de Enfermedades Raras. [accedido 31 agosto 2023]. Disponible en: <https://reer.isciii.es/>.

47. Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Disponible en: <https://www.ciberer.es/>.

48. European Commission. European Reference Networks. Overview. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/overview_en.

49. European Commission. IRDiRC – International Rare Diseases Research Consortium. 2023, Disponible en: <https://irdirc.org/>.

50. FEDER. ¿Quiénes somos? Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/>.

51. EUPATI. Education That Empowers. Disponible en: <https://eupati.eu/>.

52. EURORDIS. Who we are. Disponible en: <https://www.eurordis.org/who-we-are/our-vision-mission/>.

53. Huemer M, Bösch F. Measuring what matters: Why and how to include patient reported outcomes in clinical care and research on inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2023, doi: 10.1002/jimd.12622.

54. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Informe de seguimiento de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS. 2022.

55. Roman-Naranjo P, Parra-Perez AM, Lopez-Escamez JA. A systematic review on machine learning approaches in the diagnosis and prognosis of rare genetic diseases. *J Biomed Inform.* 2023;143:104429, doi: 10.1016/j.jbi.2023.104429.

56. O'Dowd A. Advanced diagnosis and personalised treatment: the clinical geneticist. *BMJ.* 2022;377:o1160, doi: 10.1136/bmj.o1160.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Pese a que la normativa vigente establece salvaguardias para garantizar la accesibilidad y la equidad en el ámbito de la atención sanitaria, lamentablemente, la realidad presenta notables disparidades. El problema de acceso y equidad se inicia con la reducida disponibilidad de medicamentos huérfanos en España en comparación con otros países europeos, y se agrava por las barreras existentes en las diversas regiones con respecto al acceso a estos tratamientos. Esto obedece a que cada CCAA dispone de sus propios procedimientos y criterios para la autorización y prescripción, además de otros factores que influyen en su disponibilidad, como la existencia de planes regionales de salud, el número de centros especializados, la cantidad de enfermedades incorporadas en los programas de cribado neonatal, la inversión destinada a medicamentos y la participación en estudios clínicos. A estas inequidades se pueden añadir otras, vinculadas al nivel de ingresos, la etnia, el género o la orientación sexual.

Este capítulo comienza con la exposición de las principales normas de promoción de la equidad en el acceso a los MMHH en España, continuando con un análisis de los tiempos y niveles de acceso a estos medicamentos, distinguiendo entre aquellos que cuentan o no con financiación pública, además de presentar la situación actual de las terapias avanzadas. A continuación, se dedica una sección a explorar las disparidades regionales en la disponibilidad de MMHH, con un enfoque particular en los factores que pueden influir en estas disparidades. Por último, se abordan otros desafíos relacionados con la inequidad en la atención a personas con EERR.

2.1. Regulación sobre equidad en el acceso a MMHH en España

A pesar de la ausencia de una legislación específica que regule las terapias orientadas a EERR, estos fármacos se encuentran sujetos a disposiciones normativas de diferente alcance, que inciden en la importancia de garantizar la universalidad, calidad y seguridad de la atención médica, asegurando la igualdad de acceso, independientemente del lugar de residencia de la persona que necesita atención. Estas regulaciones también prohíben la discriminación basada en origen racial o étnico, género, religión, creencias, edad, discapacidad, orientación o identidad sexual, enfermedad u otras condiciones personales o sociales.

El fundamento principal se encuentra en la Ley 14/1986, General de Sanidad, que establece principios generales, como los siguientes¹:

1. La asistencia sanitaria pública se extenderá a toda la población española. El acceso y las prestaciones sanitarias se realizarán en condiciones de igualdad efectiva.
2. La política de salud estará orientada a la superación de los desequilibrios territoriales y sociales.

Adicionalmente, la Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, en el apartado de exposición de motivos, subraya que las administraciones públicas sanitarias deben “asegurar a los ciudadanos el derecho a la protección de la salud, con el objetivo común de garantizar la equidad, la calidad y la participación social en el SNS”. También establece (artículo 24) que “el acceso a las prestaciones sanitarias se garantizará con independencia del lugar del territorio nacional en el que se encuentren en cada momento los usuarios del SNS, atendiendo especialmente a las singularidades de los territorios insulares”. Finalmente, enfatiza (artículo 8) que la prestación de los servicios asistenciales incluidos en la cartera común básica del SNS “se hará de forma que se garantice la continuidad asistencial, bajo un enfoque multidisciplinar, centrado en el paciente, garantizando la máxima calidad y seguridad en su prestación, así como las condiciones de accesibilidad y equidad para toda la población cubierta”².

Por su parte, el Real Decreto 1030/2006, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, refuerza la garantía de que “los usuarios del Sistema Nacional de Salud tendrán acceso a la cartera de servicios comunes, siempre que exista una indicación clínica y sanitaria para ello, en condiciones de igualdad efectiva, al margen de que se disponga o no de una técnica, tecnología o procedimiento en el ámbito geográfico en el que residan”. También destaca que “los servicios de salud que no puedan ofrecer alguna de las técnicas, tecnologías o procedimientos contemplados en esta cartera en su ámbito geográfico establecerán los mecanismos necesarios de canalización y remisión de los usuarios que lo precisen al centro o servicio donde les pueda ser facilitado, en coordinación con el servicio de salud que lo proporcione”³.

Por otro lado, la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en igualdad de condiciones en todo el SNS, sin perjuicio de medidas para racionalizar su prescripción y uso adoptadas por las CCAA. Prohíbe la imposición unilateral de restricciones específicas de prescripción, dispensación y financiación de medicamentos o productos sanitarios por parte de las comunidades autónomas⁴.

La Ley 39/2006, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en Situación de Dependencia, enfatiza “la universalidad en el acceso de todas las personas en situación de dependencia, en condiciones de igualdad efectiva y no discriminación”, incluyendo “la valoración de las necesidades de las personas, atendiendo a criterios de equidad para garantizar la igualdad real”, además de la “personalización de la atención, teniendo en cuenta de manera especial la situación de quienes requieren de mayor acción positiva como consecuencia de tener mayor grado de discriminación o menor igualdad de oportunidades”⁵.

Asimismo, la Ley 33/2011, General de Salud Pública, que incluye en sus prestaciones, la prevención y detección precoz de las enfermedades raras, así como el apoyo a las personas que las presentan y a sus familias, garantiza que⁶:

1. Todas las personas tienen derecho a que las actuaciones de salud pública se realicen en condiciones de igualdad sin que pueda producirse discriminación por razón de nacimiento, origen racial o étnico, sexo, religión, convicción u opinión, edad, discapacidad, orientación o identidad sexual, enfermedad o cualquier otra condición o circunstancia personal o social.
2. En especial, queda prohibida toda discriminación entre mujeres y hombres en las actuaciones de salud pública, de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres.
3. La enfermedad no podrá amparar diferencias de trato distintas de las que deriven del propio proceso de su tratamiento misma, de las limitaciones objetivas que imponga para el ejercicio de determinadas actividades o de las exigidas por razones de salud pública.

Finalmente, el RD-legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 91.5 reitera que "las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las CCAA no producirán diferencias en las condiciones de acceso, catálogo y precio a los medicamentos y productos sanitarios financiados por el SNS". De igual manera, indica que "se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el SNS, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las CCAA en ejercicio de sus competencias"⁷.

Más recientemente, el Proyecto de Ley 121/000110, de junio de 2022, buscaba consolidar la equidad, universalidad y cohesión del SNS⁸. Este proyecto proponía que los servicios de salud sean prestados principalmente por entidades públicas^{8,9}, incorporaba la consideración de la salud en todas las políticas gubernamentales y ampliaba el acceso a la asistencia sanitaria en diversas situaciones¹. A pesar de que el Congreso de los Diputados dio luz verde para la tramitación parlamentaria de esta ley en septiembre de 2022¹⁰, hasta septiembre de 2023, aún no había sido aprobada debido a varios factores, incluyendo el proceso electoral de ese año^{11,12}.

2.2. Análisis de los tiempos y niveles de acceso a medicamentos huérfanos

→ MMHH financiados

Uno de los aspectos esenciales para abordar el acceso equitativo a los medicamentos se relaciona con la disponibilidad de estos productos. Esto implica identificar qué fármacos han recibido financiación del SNS después de ser autorizados por la Unión Europea y el tiempo que transcurre desde su autorización hasta su disponibilidad pública.

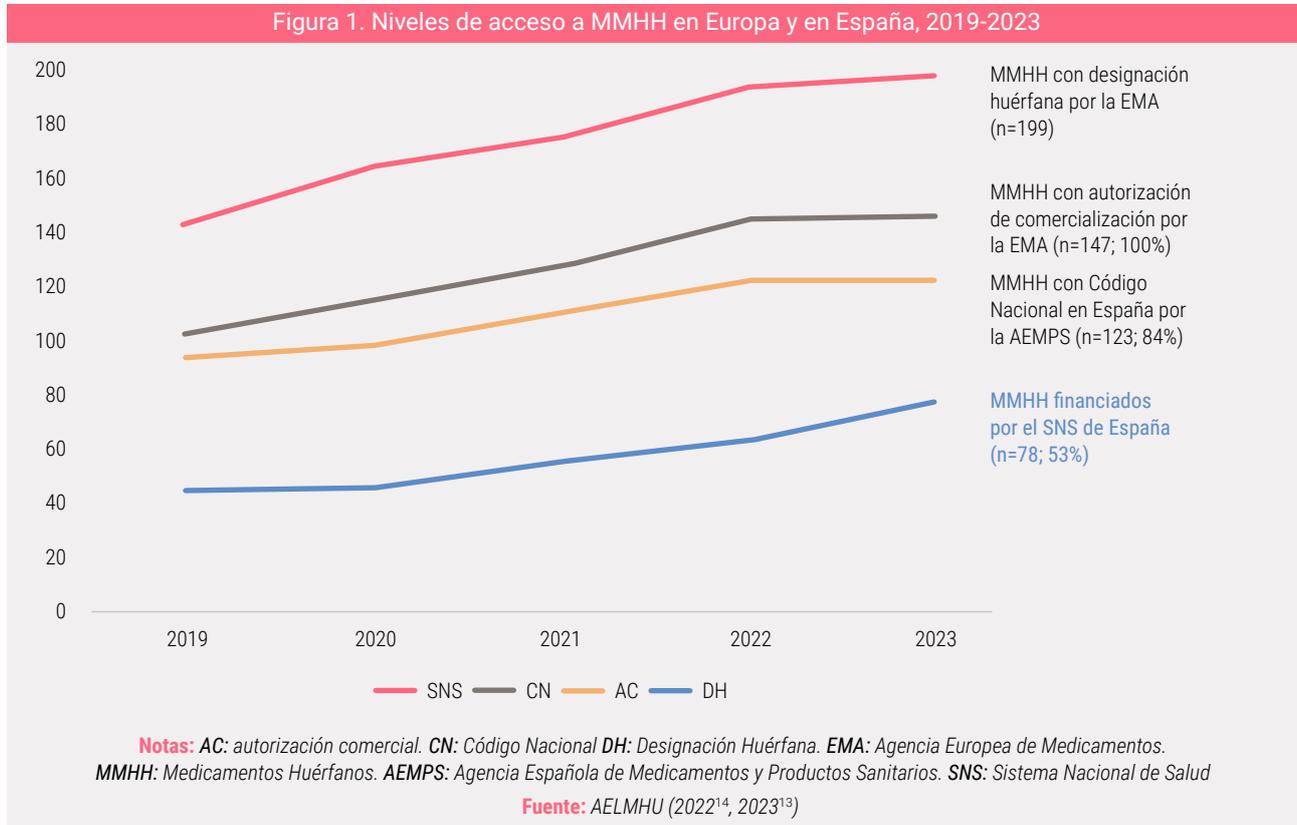
Hasta 2023, el Comité de Medicamentos y Productos Huérfanos (COMP) de la EMA había designado más de 1.800 principios activos como MMHH. De estos, 199 tenían designación huérfana (DH), de los cuales, 147 medicamentos tenían autorización de comercialización (AC) en la Unión Europea. De estos 147, 123 tenían un código

¹ Se reconoce el derecho a la asistencia sanitaria con cargo a los fondos públicos a las personas ascendientes reagrupadas cuando tengan un hijo o hija titular del derecho a la asistencia sanitaria en el SNS y no exista un tercero obligado al pago; a las personas españolas de origen que residan en el exterior durante sus desplazamientos a nuestro país, así como a sus familiares; a las personas solicitantes de protección internacional, a las personas solicitantes y beneficiarias de protección temporal, y a las víctimas de trata de seres humanos o de explotación sexual. También garantiza que el derecho a la protección a la salud y la asistencia sanitaria de las personas no registradas ni autorizadas como residentes en España se pueda ejercitar con los mismos requisitos y condiciones en todas las CCAA.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

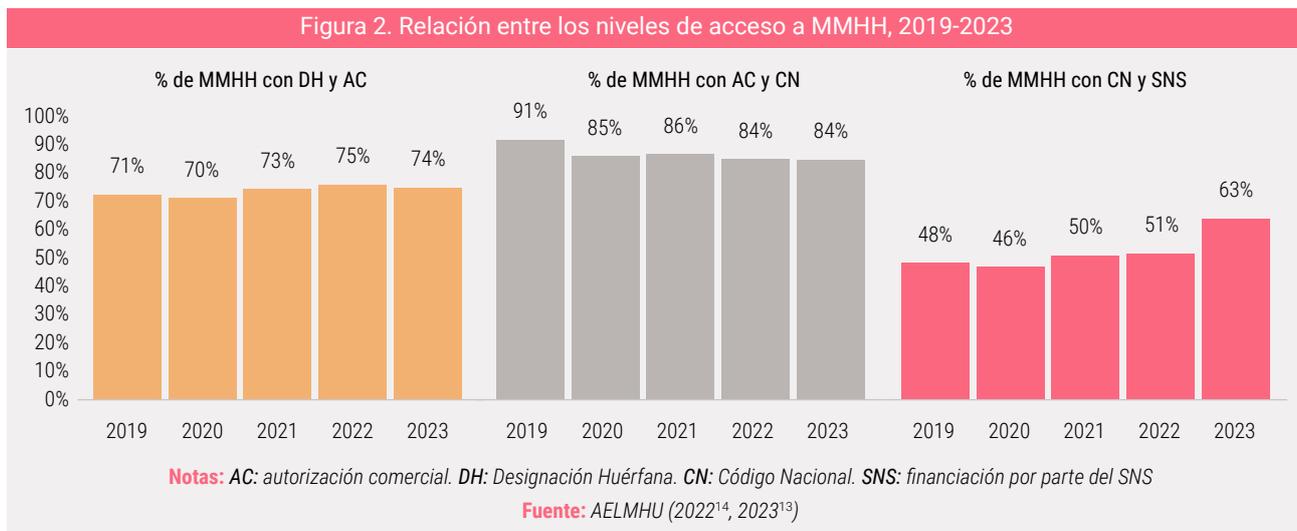
nacional (CN) en España asignado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Finalmente, de estos últimos, 78 habían sido financiados por el SNS. Así, entre los años 2019 y 2023, se registraron aumentos anuales promedio del 8,4% en el número de DH, un 9,3% en AC, un 7,0% en CN y un 14,7% en la financiación de MMHH por parte del SNS (Figura 1)¹³.

Figura 1. Niveles de acceso a MMHH en Europa y en España, 2019-2023



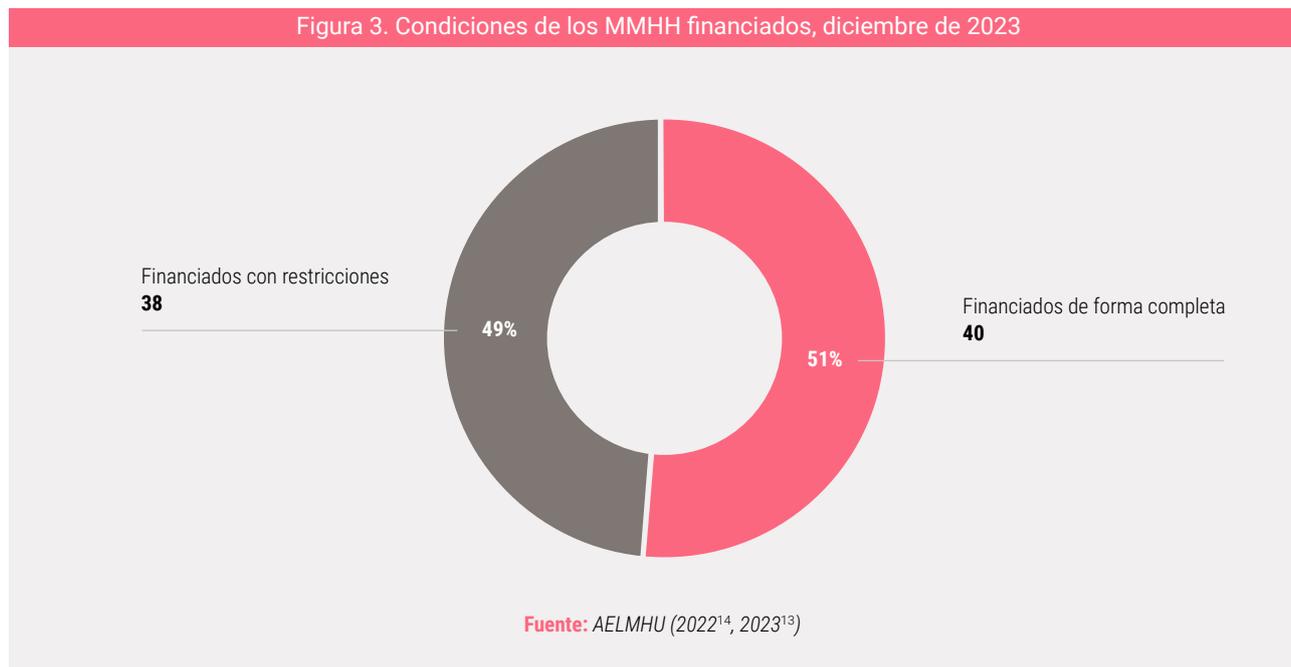
En otras palabras, siete de cada diez medicamentos designados como huérfanos entre 2019 y 2023 son autorizados en Europa. Ocho de cada diez de estos medicamentos autorizados son comercializados en España, pero solo el 63% de los medicamentos con código nacional son financiados por parte del SNS (Figura 2)¹³.

Figura 2. Relación entre los niveles de acceso a MMHH, 2019-2023

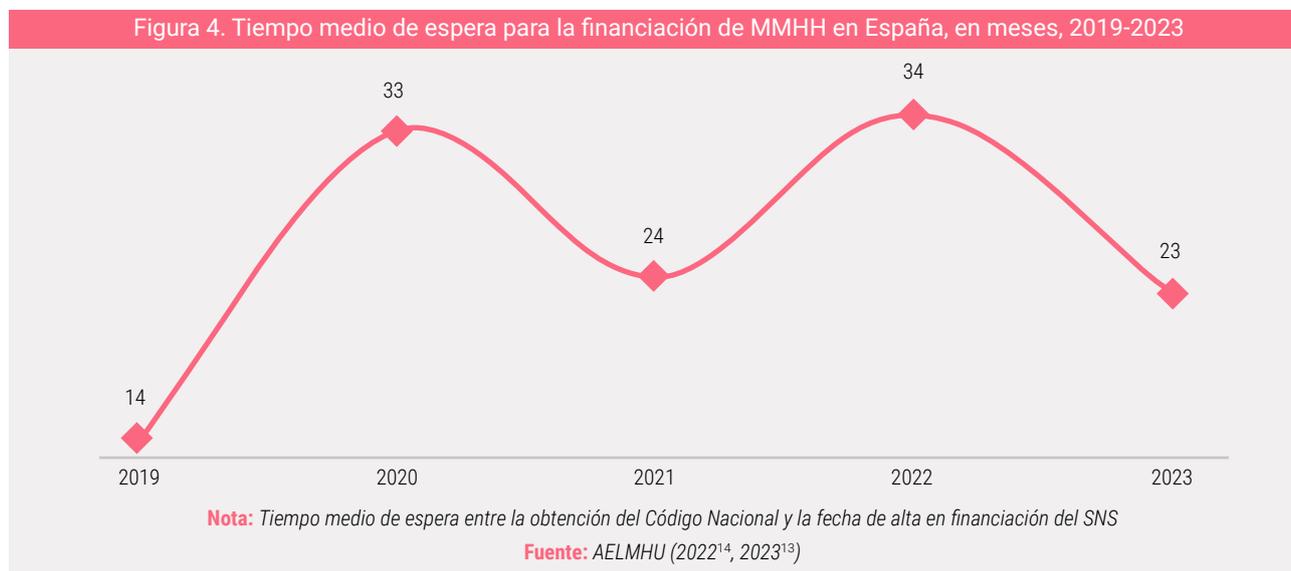


A pesar de obtener financiación, muchos MMHH lo logran con limitaciones específicas. De un total de 78 MMHH que actualmente cuentan con una aprobación favorable en cuanto a precio y reembolso en el SNS, el 49% (n=38) se encuentra bajo financiación limitada. Esta limitación puede deberse a restricciones en las indicaciones cu-

biertas o a la presencia de alguna indicación no incluida en la financiación (Figura 3)¹³.



Independientemente de si el fármaco es o no financiado públicamente, otro tema relevante es el periodo de tiempo de todo el proceso. El tiempo medio de espera para la financiación^{II} de los nuevos MMHH en España se situó entre 23 y 33 meses (2 a 3 años) en el período comprendido entre 2020 y 2023. En 2019, esta espera era considerablemente más corta, con una duración de 14 meses (Figura 4)¹³.

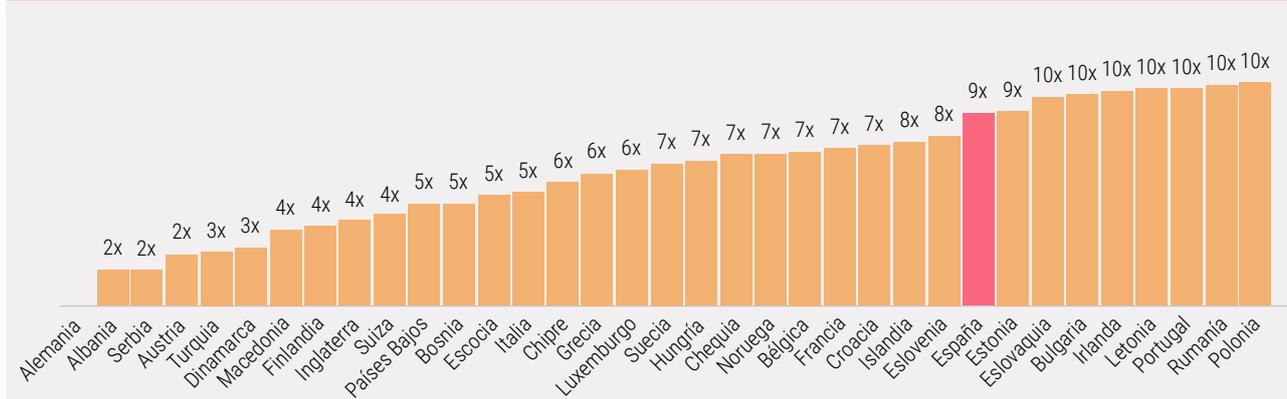


En este contexto, España se sitúa en la vigésimoséptima posición entre un conjunto de 36 naciones europeas, según datos del informe W.A.I.T. En promedio, los pacientes con EERR en nuestro país deben esperar nueve veces más que aquellos en el país líder, Alemania, para acceder al tratamiento farmacológico necesario para su afección (Figura 5). Es relevante resaltar además que, en cuanto a medicamentos para EERR no oncológicas, los pacientes españoles enfrentan una espera para acceder a estos tratamientos 10 veces más prolongada que en Alemania¹⁵.

II Tiempo medio de espera entre la obtención del Código Nacional y la fecha de alta en financiación del SNS.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Figura 5. Comparación europea de tiempos de espera para financiación de MMHH, relación con el mejor país, 2018-2021



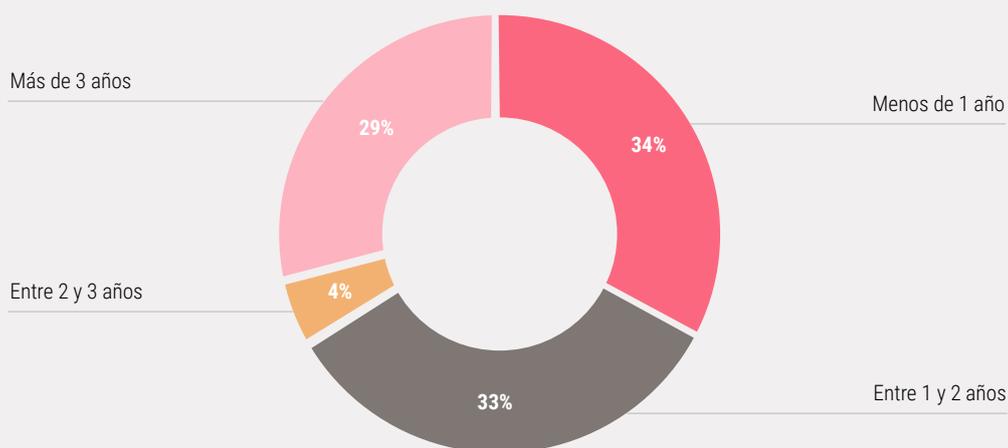
Nota: El gráfico muestra cuántas veces más tiempo de espera tiene un país en relación con el país líder, utilizando los tiempos promedio de espera entre la obtención de la autorización de comercialización y la financiación pública local durante el período 2018-2021. Malta ha sido excluido debido a que representa un valor atípico, siendo el país con los tiempos de espera más largos, veinte veces mayores que los de Alemania. Se debe tener en cuenta en todo caso que en Alemania se permite el reembolso inmediato a los medicamentos que carecen de alternativa terapéutica, y a los 6 meses se lleva a cabo una evaluación del beneficio clínico del fármaco, seguida de una negociación de precio que puede durar otros 6 meses más. Si el volumen de ventas del fármaco supera los 50 millones de euros anuales, se aplica el nuevo precio negociado, independientemente de si se trata de un medicamento huérfano o no

Fuente: IQVIA (2023)¹⁵

→ MMHH no financiados

En 2023, se contabilizaban 24 MMHH con autorización de comercialización, pero sin código nacional asignado. Asimismo, se identificaron 45 MMHH con un código nacional, pero que no contaban con financiación pública. Dentro del grupo de los 24 MMHH sin código nacional, el 34% había obtenido su autorización de comercialización en el último año, el 33% la obtuvo entre 1 y 2 años atrás, el 4% entre 2 y 3 años atrás, y el restante 29% la obtuvo hace más de 3 años (Figura 6)¹³.

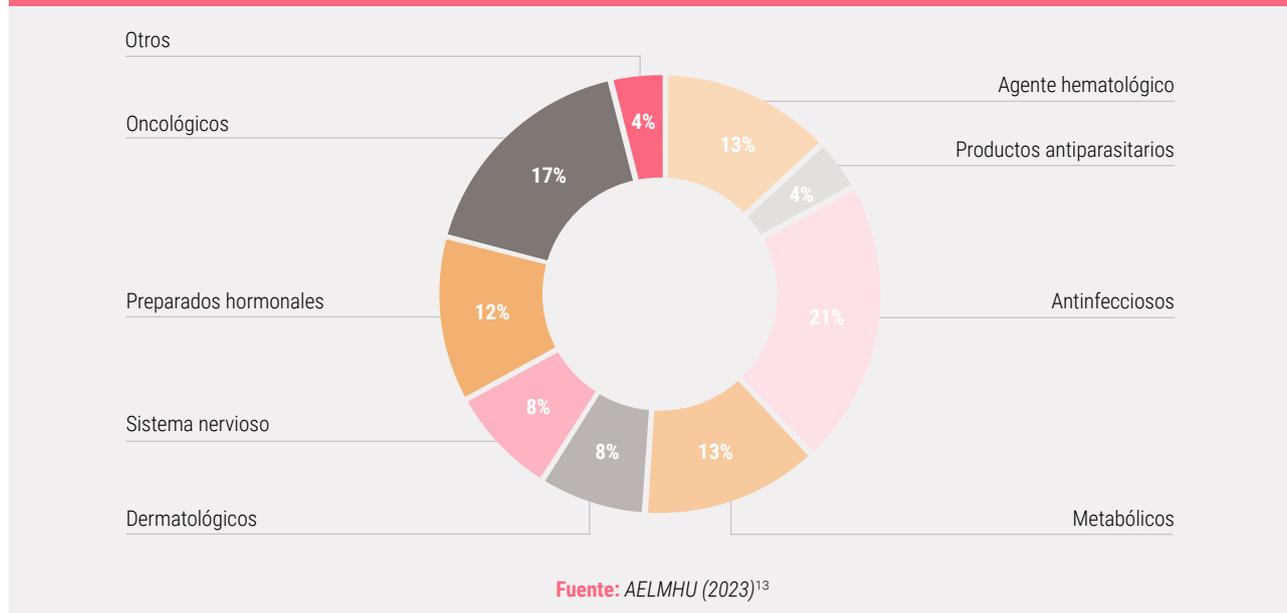
Figura 6. Distribución de los MMHH sin código nacional, por tiempo de espera hasta la obtención de autorización de comercialización, diciembre de 2023 (n=24)



Fuente: AELMHU (2023)¹³

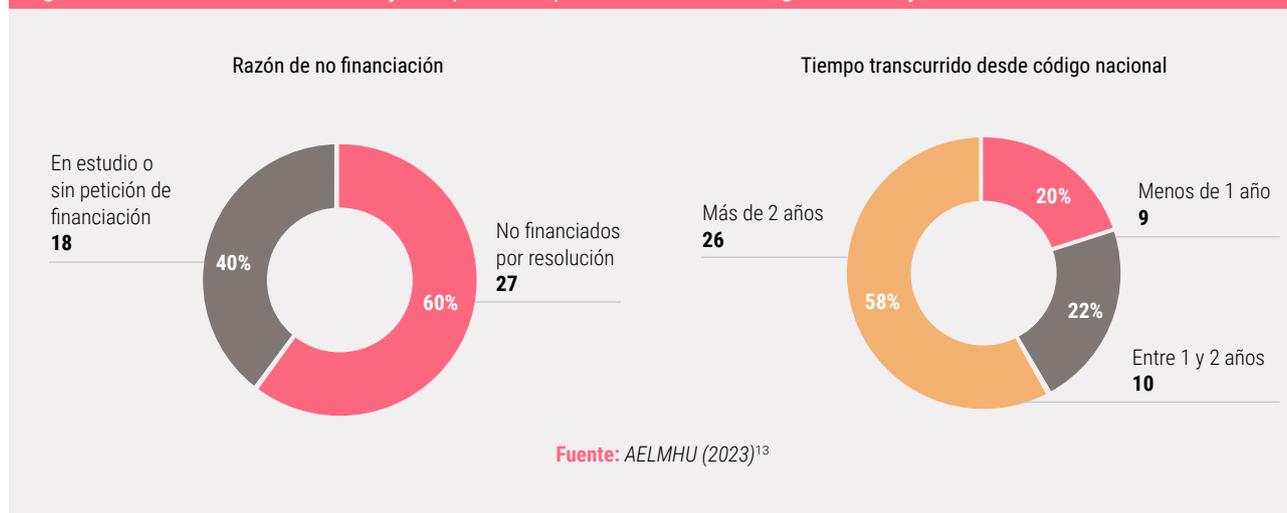
Los MMHH con autorización de comercialización pero sin código nacional se agrupaban en cinco áreas terapéuticas principales. Estas áreas incluían antiinfecciosos (21%), oncológicos (17%), hematología y metabólicos (13% cada) y preparados hormonales (12%). El porcentaje restante se distribuía en diversas áreas, como el sistema nervioso, dermatología, productos antiparasitarios y otros (Figura 7)¹³.

Figura 7. Áreas terapéuticas de los MMHH con autorización de comercialización y sin código nacional, diciembre de 2023 (n=24)



Por su parte, de los 45 MMHH con un código nacional que no contaban con financiación por parte del SNS, 27 no habían recibido la aprobación para su financiación debido a una resolución^{III}, mientras que 18 estaban en proceso de estudio o no habían sido solicitados para su financiación. De los 45 MMHH con código nacional y sin financiación, el 20% había obtenido su código nacional en el último año, en comparación con el 22% que lo había conseguido entre 1 y 2 años atrás, y el 58% restante que lo había obtenido hace más de 2 años (Figura 8)¹³.

Figura 8. Razón de no financiación y tiempos de espera, MMHH con código nacional y sin financiación, diciembre de 2023

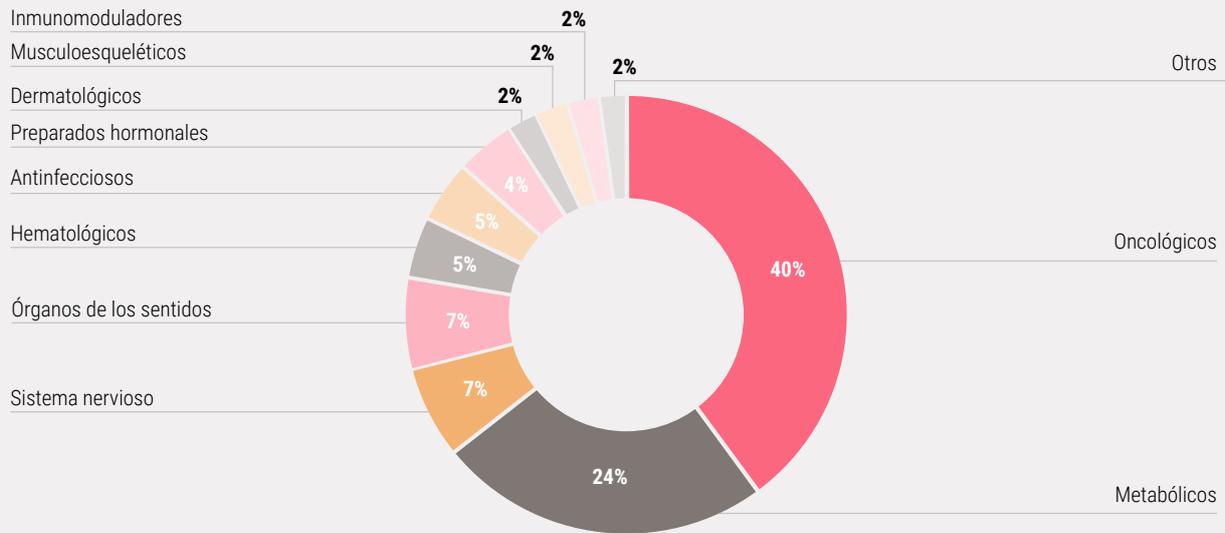


El 40% de los 45 MMHH con CN y sin financiación se enfocan en oncología, seguidos del 24% en medicamentos metabólicos, el 7% en el sistema nervioso y órganos de los sentidos, el 5% en hematológicos y antiinfecciosos, y el 4% en preparados hormonales. Los demás MMHH no financiados son de las áreas de dermatología, musculoesquelético, inmunomoduladores y otras especialidades¹³.

III Aunque no disponemos de datos para diciembre de 2023, hasta marzo de 2022, existían 28 MMHH en esta situación. En un 11% de los casos (3), el laboratorio no había solicitado precio. En un 32% (9) existían alternativas terapéuticas disponibles a menor coste. Un 39% (11) no se había financiado por incertidumbre de beneficio clínico, además de que el precio propuesto supusiera adicionalmente un elevado impacto presupuestario, no correspondiéndose con el valor clínico aportado, por lo que el impacto en términos de racionalidad y justicia distributiva en el contexto de uso de los recursos clínicos era adverso. En un 18% (5) no se habían incluido en la prestación farmacéutica por racionalización del gasto público y elevado impacto presupuestario¹⁶.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Figura 9. Áreas terapéuticas de los MMHH con CN y sin financiación, diciembre de 2023 (n=45)



Fuente: AELMHU (2023)¹³

→ Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas (medicamentos innovadores basados en genes, tejidos o células) se asocian a mejoras muy significativas en la salud y calidad de vida de los pacientes, suponiendo en algunos casos la cura de enfermedades que carecen de alternativas terapéuticas, en estadios avanzados. Muchas de estas terapias avanzadas se consideran medicamentos huérfanos, por la baja prevalencia de los grupos de pacientes a los que van dirigidos, siendo un caso específico de interés. A 31 de diciembre de 2023, había 15 terapias avanzadas con AC en Europa, de las cuales, 14 con CN y 5 financiadas por el SNS (3 de ellas financiadas en 2019 y 2 en 2021) (Figura 10)¹³.

Figura 10. Situación de financiación de las terapias avanzadas, Europa y España, 2015-2023



Notas: AC: autorización de comercialización. CN: Código Nacional. SNS: financiación por parte del SNS.

Fuente: AELMHU (2023)¹³

2.3. Disparidades regionales en la disponibilidad de medicamentos huérfanos

Una vez que un medicamento ha sido financiado públicamente, es crucial comprender en qué medida su disponibilidad y uso varían a nivel regional. Surgen disparidades, ya que en muchos casos cada CCAA adopta sus propios criterios para la utilización y prescripción de estos medicamentos, a nivel autonómico, provincial e incluso hospitalario.

Lamentablemente, los estudios sobre la disponibilidad y el uso de medicamentos financiados a nivel regional son prácticamente inexistentes. Además, carecemos de bases de datos que nos proporcionen información detallada sobre la utilización de cada medicamento en hospitales y CCAA específicas. Por lo tanto, en esta sección, emplearemos indicadores aproximados que nos permitan evaluar las disparidades regionales en el acceso. Estos indicadores incluirán elementos como la existencia de planes regionales, la disponibilidad de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR), la amplitud de la cobertura en los cribados neonatales a nivel regional, el gasto farmacéutico por CCAA y la implicación de cada CCAA en ensayos clínicos relacionados con EERR.

Estudio de caso

La atrofia muscular espinal (AME) 5q

La AME es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria causada por mutaciones en el gen SMN1, lo que resulta en una deficiencia de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras. Esta deficiencia provoca la degeneración de las motoneuronas alfa en la médula espinal, lo que precede a los síntomas de debilidad y disminución progresiva de la masa muscular. En España, aproximadamente 900 personas padecen AME¹⁷.

Antes de que se desarrollaran tratamientos farmacológicos, esta enfermedad era la principal causa genética de mortalidad en niños menores de 2 años. La gran mayoría de los pacientes (97%) presenta el tipo de AME asociado al gen 5q^{IV}. Los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles para abordar esta enfermedad incluyen el nusinersén (autorizado por la EMA en 2017 y financiado por el Sistema Nacional de Salud en 2018), el onasemnogén abeparvovec (EMA: 2020; SNS: 2021) y el risdiplam (EMA: 2021, no financiado por el SNS^V)¹⁷.

Un estudio conducido por García-Parra (2022)¹⁷ se enfocó en investigar el acceso a los fármacos destinados a tratar la AME 5q. El propósito primordial de esta investigación fue identificar posibles disparidades en el acceso a estos tratamientos en cuatro CCAA en España: Andalucía, Castilla-La Mancha, Cataluña y Murcia¹⁷.

Los resultados del estudio indicaron que varios factores pueden influir en la variabilidad del acceso a los tratamientos, como la cantidad de centros, servicios o unidades de referencia (CSUR) disponibles, la existencia de planes autonómicos para EERR, la implementación de programas piloto de cribado neonatal, el gasto farmacéutico hospitalario a nivel autonómico, la participación de las CCAA en ensayos clínicos relacionados con la AME y los recursos personales y logísticos para el manejo clínico de la enfermedad¹⁷.

No se observaron diferencias significativas en el acceso al nusinersén en las CCAA bajo estudio. El período transcurrido desde la prescripción hasta la administración de este fármaco varió entre 7 y 60 días en las CCAA evaluadas. En particular, Cataluña fue la CCAA donde se identificó un mayor lapso entre la prescripción y la administración del nusinersén. Además, se destacó que Cataluña fue la única de las regiones estudiadas en las que se había prescrito el onasemnogén abeparvovec hasta el 30 de junio de 2022. A continuación y en la Tabla 1, se presentan los principales hallazgos analizados por los autores¹⁷:

- 1. CSUR disponibles:** A pesar de ser la CCAA con el mayor número de CSUR, Cataluña experimentó los mayores tiempos de espera en el acceso para el acceso al nusinersén. Este retraso probablemente se debió a la complejidad del proceso, que requiere la evaluación por parte de un comité de expertos compuesto por profesionales médicos y farmacéuticos designados por la autoridad competente.

IV El nombre 5q viene de que las mutaciones en el gen SMN1 (gen de la supervivencia de las neuronas motoras) se encuentran en el cromosoma 5.

V A la fecha de realización del estudio de García-Parra (2022), que es el estudio de caso utilizado en este apartado, sólo estaba disponible en España en los ensayos clínicos abiertos y como acceso expandido. Por su parte, de los tres fármacos modificadores de la AME que existían, sólo dos tenían publicado un protocolo farmacoclínico (el nusinersén en 2018 y el onasemnogén abeparvovec en 2022), mientras que el risdiplam aún no disponía de él a 30 de junio de 2022. Por esta razón, solo se analizó el acceso de dos fármacos: nusinersén y onasemnogén abeparvovec¹⁷.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

- 2. Existencia de planes autonómicos para EERR:** De las cuatro CCAA estudiadas, solo dos disponían de planes autonómicos para EERR. Sin embargo, solo los expertos de Murcia entrevistados señalaron que su utilidad era relevante.
- 3. Implementación de programas piloto de cribado neonatal:** El cribado neonatal para esta enfermedad se encuentra disponible como programa piloto en la Comunidad Valenciana (Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, desde 2021) y en Andalucía (Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, desde 2021, y Hospital Regional de Málaga, desde 2022). Por lo tanto, solo Andalucía (25% de las CCAA estudiadas) tenía un programa piloto de cribado neonatal para la AME.
- 4. Gasto farmacéutico hospitalario a nivel autonómico:** Murcia tiene el mayor gasto hospitalario per cápita (183,45€), seguida de Cataluña (172,71€), Castilla-la Mancha (166,66€) y Andalucía (151,11€).
- 5. Participación de las CCAA en ensayos clínicos:** Dos de las cuatro CCAA estudiadas, Andalucía y Murcia, estaban involucradas en ensayos clínicos relacionados con la AME.
- 6. Recursos personales y logísticos para el manejo clínico de la enfermedad:** No se encontraron diferencias en la disponibilidad de recursos personales y logísticos para el manejo clínico de la AME, ya que los expertos clínicos entrevistados en las cuatro CCAA afirmaron contar con estos recursos.

Tabla 1. Tiempo, grado de acceso y otras variables de la AME

	Andalucía	Castilla-la Mancha	Cataluña	Murcia
Tiempo y grado de acceso				
Tiempo medio para la administración de nusinersén, desde la prescripción (días)	7	7-60	60	30-60
Tiempo medio para la administración de onasemnogén abeparovéc, desde la prescripción (días)	No se administra	No se administra	15-21	No se administra
Variables analizadas				
Nº de nuevos diagnósticos de AME al año	3-4	1-2	4-6	2
Cantidad de centros, servicios o unidades de referencia de EERR neuromusculares	1	0	4	0
Existencia de planes autonómicos para EERR	Sí	-	-	Sí
Nº de centros del programa piloto de cribado neonatal	2	0	0	0
Gasto farmacéutico hospitalario a nivel autonómico (2021, miles de euros)	1.280.296	341.584	1.340.805	278.570
Gasto farmacéutico hospitalario per cápita (euros)	151,11	166,66	172,71	183,45
Participación en ensayos clínicos de AME	Sí	No	No	Sí
Disponibilidad de recursos personales y logísticos para el manejo de la AME	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: García-Parra (2022)¹⁷

→ Análisis de factores que pueden influir en el acceso a MMHH en España

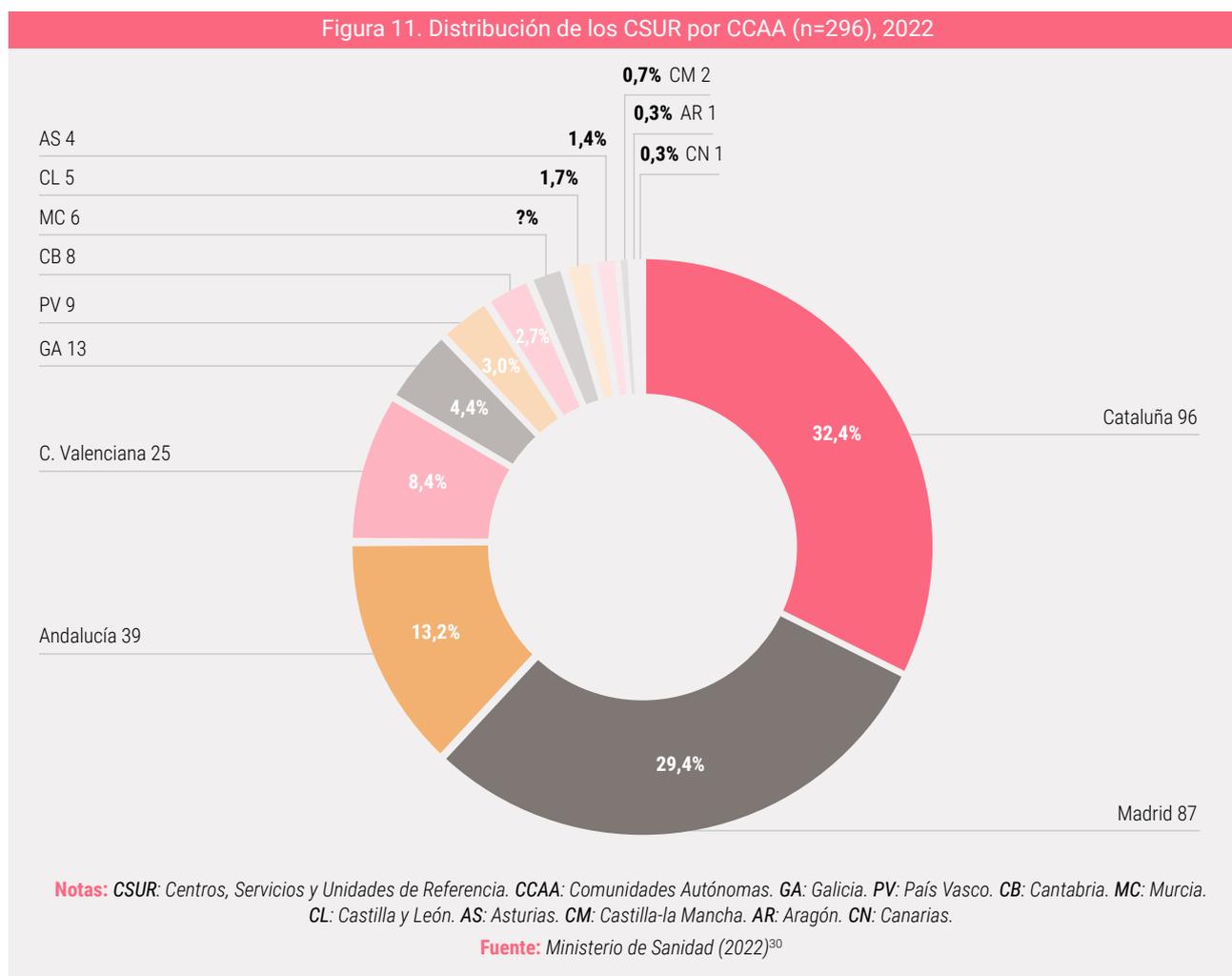
Ante la falta de estudios específicos y sin tener un conocimiento claro sobre la relación causal entre el acceso a MMHH y diversas variables, como la disponibilidad de CSUR, la implementación de planes autonómicos para EERR, la realización de programas de cribado neonatal, el gasto en medicamentos y la participación de las CCAA en ensayos clínicos relacionados con EERR, estas variables pueden resultar útiles para comprender posibles disparidades en acceso que podrían existir entre las distintas CCAA.

Planes autonómicos

A pesar de la ausencia de una legislación concreta en relación a los tratamientos para enfermedades raras, se ha establecido un marco estratégico en 2009, el cual fue actualizado en 2014. Además, ocho CCAA (Andalucía [2008¹⁸], Madrid [2016¹⁹, que se actualizará en 2023²⁰], Extremadura [2004²¹, 2010²², 2019²³], Navarra [2017²⁴], Murcia [2018²⁵], Galicia [2021²⁶], Canarias [2022²⁷] y Castilla y León [2023²⁸]) han aprobado sus propios planes para EERR. Por otro lado, otras cuatro (Cataluña, País Vasco, Comunidad Valenciana y Castilla la Mancha²⁹) han incorporado medidas específicas para abordar las EERR en sus planes de salud²⁹.

CSUR

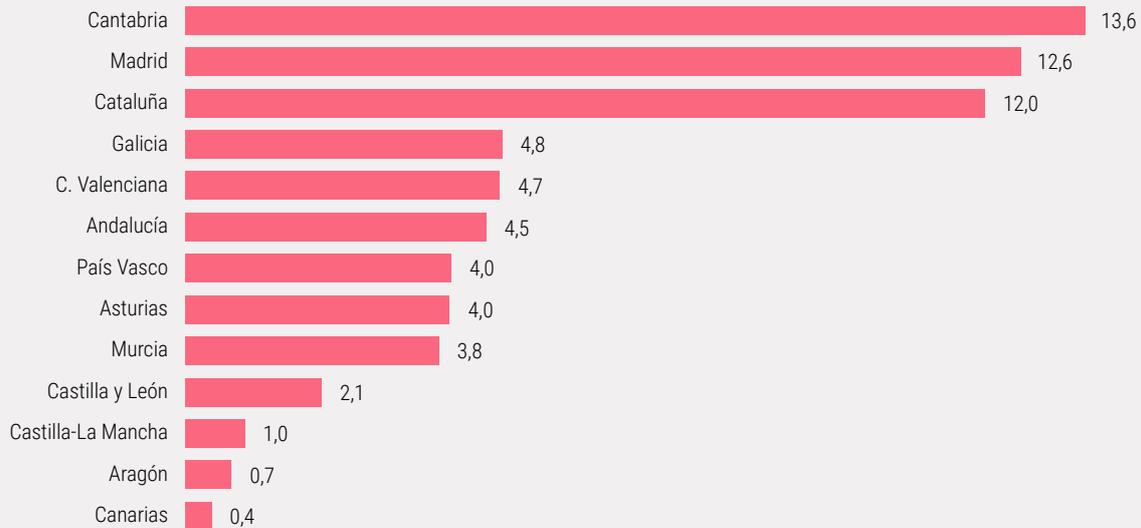
En mayo de 2022, en España había un total de 296 CSUR. No obstante, la mayoría de estos centros se encontraban en tres Comunidades Autónomas específicas: Cataluña lideraba con 96 CSUR (32,4%), seguida de Madrid con 87 (29,4%) y Andalucía con 39 (13,2%) (Figura 11)³⁰.



Por otro lado, si analizamos la cantidad de CSUR por cada millón de habitantes, observamos que Cantabria presenta la mayor proporción, con 13,6 CSUR por millón de habitantes, seguida por Madrid con 12,6 y Cataluña con 12,0. Otras regiones, como Galicia, la Comunidad Valenciana, País Vasco, Asturias y Murcia, tenían entre 4 y 5 CSUR por millón de habitantes. En cambio, 4 CCAA (Baleares, Rioja, Navarra y Extremadura) no disponían de ningún CSUR (Figura 12)³⁰.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Figura 12. CSUR por millón de habitantes, 2022



Nota: CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia.

Fuente: Ministerio de Sanidad (2022)³⁰

Estos 296 CSUR estaban distribuidos en 47 centros de atención sanitaria^{VI}. Los hospitales que albergaban la mayor cantidad de CSUR eran el Hospital Vall D'Hebrón en Cataluña, el Hospital Sant Joan de Déu en Cataluña y el Hospital Universitario de La Paz en Madrid, con 34, 30 y 29 CSUR, respectivamente. Asimismo, otros 7 hospitales contaban con un número significativo de CSUR, oscilando entre 12 y 24 en cada uno. Los restantes centros (un total de 47) albergaban menos de 10 CSUR cada uno, destacando que 14 de ellos contaban únicamente con 1 CSUR (Tabla 2)³⁰.

Tabla 2. Distribución de CSUR en los 10 (de 47) principales centros de atención sanitaria, 2022

CSUR	CCAA	n	%
Hospital U. Vall D'Hebrón	Cataluña	34	10,7%
Hospital de Sant Joan de Déu	Cataluña	30	9,4%
Hospital U. La Paz	Madrid	29	9,1%
Hospital U. Virgen del Rocío	Andalucía	24	7,5%
Hospital Clínic de Barcelona	Cataluña	21	6,6%
Hospital U. y Politécnico La Fe	Comunidad Valenciana	21	6,6%
Hospital General U. Gregorio Marañón	Madrid	12	3,8%
Hospital U. 12 de Octubre	Madrid	12	3,8%
Hospital U. de Bellvitge	Cataluña	12	3,8%
Hospital U. Ramón y Cajal	Madrid	12	3,8%

Nota: CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia. En algunos casos, un CSUR puede estar asociado con dos centros. Cuando dividimos estos centros en dos entidades separadas, el número total de CSUR aumenta de 296 a 319.

Fuente: Ministerio de Sanidad (2022)³⁰

VI En algunos casos, un CSUR puede estar asociado con dos centros. Cuando dividimos estos centros en dos entidades separadas, el número total de CSUR aumenta de 296 a 319.

Cribado neonatal

El cribado neonatal constituye una parte esencial de la atención médica para recién nacidos, siendo una herramienta eficaz en la detección temprana y el manejo de enfermedades raras que, de no ser detectadas a tiempo, podrían generar secuelas irreversibles e incluso comprometer la vida de los afectados. Este tipo de detección temprana juega un papel fundamental en el abordaje del impacto de las EERR, dado que aproximadamente el 72% de ellas tienen un origen genético y alrededor del 70% se manifiestan durante la infancia³¹.

En España, la descentralización de las competencias sanitarias implica que cada comunidad autónoma tiene autonomía para gestionar sus programas de salud, incluyendo el cribado neonatal. Esta descentralización genera diferencias significativas en la cobertura de enfermedades entre distintas regiones del territorio nacional. Según la información más reciente publicada por el Ministerio de Sanidad (en el año 2021), siete enfermedades forman parte del programa de cribado neonatal (PCN) de la cartera común de servicios asistenciales del SNS, ofertándose por lo tanto a todos los recién nacidos en España, entre las que se incluyen: el hipotiroidismo congénito (HC), la fenilcetonuria (PKU), la fibrosis quística (FQ), la deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), la deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), la acidemia glutárica tipo I (GA-I) y la anemia falciforme (AF)³².

A nivel regional, la mayor parte de las CCAA y las dos ciudades autónomas han incorporado oficialmente otras enfermedades a sus PCN, como parte de sus respectivas carteras de servicios complementarias, resultando en que en España algunas regiones cuenten con hasta 41 enfermedades en sus programas de cribado en España en el 2021, destacando en este sentido Murcia, Melilla, Ceuta, Andalucía, Galicia, Aragón, La Rioja y Cataluña, mientras que otras, como Asturias y Baleares solo cubren ocho (Figura 13).

Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

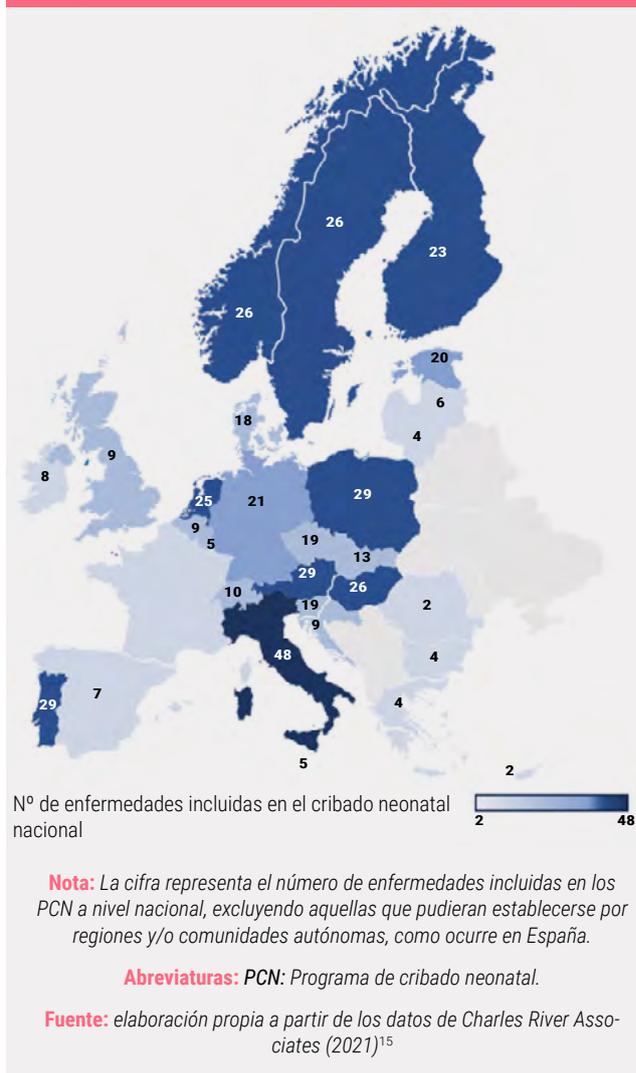
De manera similar, en los últimos años las distintas CCAA han ampliado la oferta de enfermedades incluidas en el PCN de sus carteras complementarias, observándose los siguientes ejemplos:

- Asturias ha incluido 11 enfermedades³⁴.
- Cantabria ha incluido 11 enfermedades, entre las cuales el cribado de HCY, MSUD y acidemia isovalérica (IVA) se añadieron en noviembre de 2022³⁵. Además, ha anunciado la incorporación de nuevas enfermedades a lo largo del 2024³⁶.
- Castilla-La Mancha ha incluido 27 enfermedades³⁷.
- La Comunidad de Madrid ha incluido un total de 21 enfermedades y, además, han añadido dos patologías al programa de cribado neonatal que se encuentran en fase piloto: la atrofia muscular espinal (AME) y la inmunodeficiencia combinada grave (SCID)³⁸.
- La Comunidad Foral de Navarra ha incluido un total de 26 enfermedades³⁹.
- La Comunidad Valenciana anunció la incorporación de nuevas enfermedades en diciembre de 2021⁴⁰ y posteriormente se han anunciado nuevas incorporaciones alcanzando 11 enfermedades en total⁴¹.
- Galicia ha incluido un total de 34 enfermedades entre las que destaca la incorporación de la AME, según anunciaba en su Diario Oficial en noviembre 2023⁴². Además, ha anunciado la incorporación de nuevas enfermedades a lo largo del 2024⁴³.
- La Región de Murcia sigue estando a la cabeza entre las CCAA con mayor número de enfermedades cubiertas por cribado, en concreto, ha incluido un total de 44 enfermedades⁴⁴.
- Islas Baleares han anunciado la incorporación de nuevas enfermedades a lo largo del 2024³⁶.

En el ámbito internacional, España se sitúa como uno de los países europeos con un menor número de enfermedades incorporadas en el PCN nacional, considerablemente lejos de países como Italia (con 48), Polonia, Austria o Portugal (todos ellos con 29), entre otros (Figura 14).

Además, también destacan las diferencias en las tendencias respecto a la frecuencia con la que se incluye cada enfermedad en los PCN, con la fenilcetonuria (PKU) y el hipotiroidismo congénito (CHT) como enfermedades de cribado universal en todos los países europeos¹⁵. Ambas enfermedades tienen una incidencia relativamente alta en comparación con otras enfermedades que se someten a cribado (ambas tienen una incidencia superior a 1 de cada 10.000, mientras que otras enfermedades incluidas en los programas pueden tener tasas de incidencia

Figura 14. Número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal europeos a nivel nacional



Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

tan bajas como 1 de cada 250.000)¹⁶. Sin embargo, hay otras enfermedades que tienen tasas de incidencia igualmente alta, como la atrofia muscular espinal (AME) y la anemia falciforme (AF), que se someten a cribado nacional en menos del 30% de los países⁴⁵.

Finalmente, se observa que, en general, las regiones de cada país tienden a incluir en promedio un 20% más de enfermedades en sus PCN regional que en los programas implementados a nivel nacional. España es el país con la diferencia más marcada (7 a nivel nacional, 40 a nivel regional) (Figura 15).

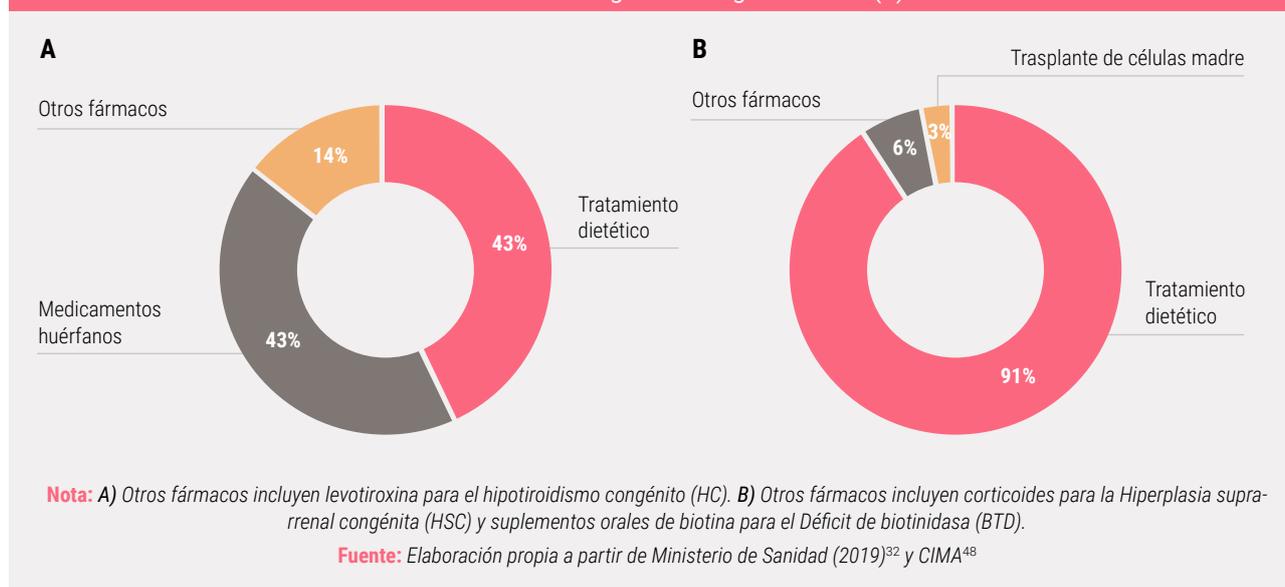
Figura 15. Mapa de la inclusión de enfermedades en los paneles de cribado neonatal de 30 países europeos



Finalmente, cabe comentar la asociación entre el PCN y la disponibilidad de tratamientos para las enfermedades objeto de cribado. Por un lado, para los 81 fármacos designados como huérfanos que se encuentran aprobados y comercializados en España a fecha de enero de 2024, tan solo un 5% está indicado para alguna de las enfermedades incluidas en el cribado neonatal, en concreto, medicamentos huérfanos (MMHH) para la FQ (ezacaftor e ivacaftor, y la combinación triple de tezacaftor, ivacaftor y elexacaftor) y para la AME (nusinersen y onasemnogen abeparvovec).

Por otro lado, entre las 7 enfermedades incluidas en el PNC nacional existen MMHH asociados para el 43% de las mismas, mientras que para el otro 43% de patologías el abordaje implica un tratamiento dietético. Por su parte, entre las otras 33 enfermedades objeto de cribado neonatal en algunas CCAA, la mayor parte (91%) tienen un tratamiento dietético asociado, mientras que un 6% tienen algún medicamento indicado para esa patología y, tan solo una patología (3%) requiere trasplante de células madre, la SCID (Figura 16). En definitiva, existen pocos MMHH asociados a las enfermedades objeto de cribado neonatal en España, pero, en cualquier caso, las enfermedades con MMHH asociados están incluidas en el PCN nacional. En este sentido, cabe destacar que para la anemia falciforme (AF) se ha aprobado en Europa el medicamento huérfano de voxelotor, que todavía no está aprobado en España⁴⁷.

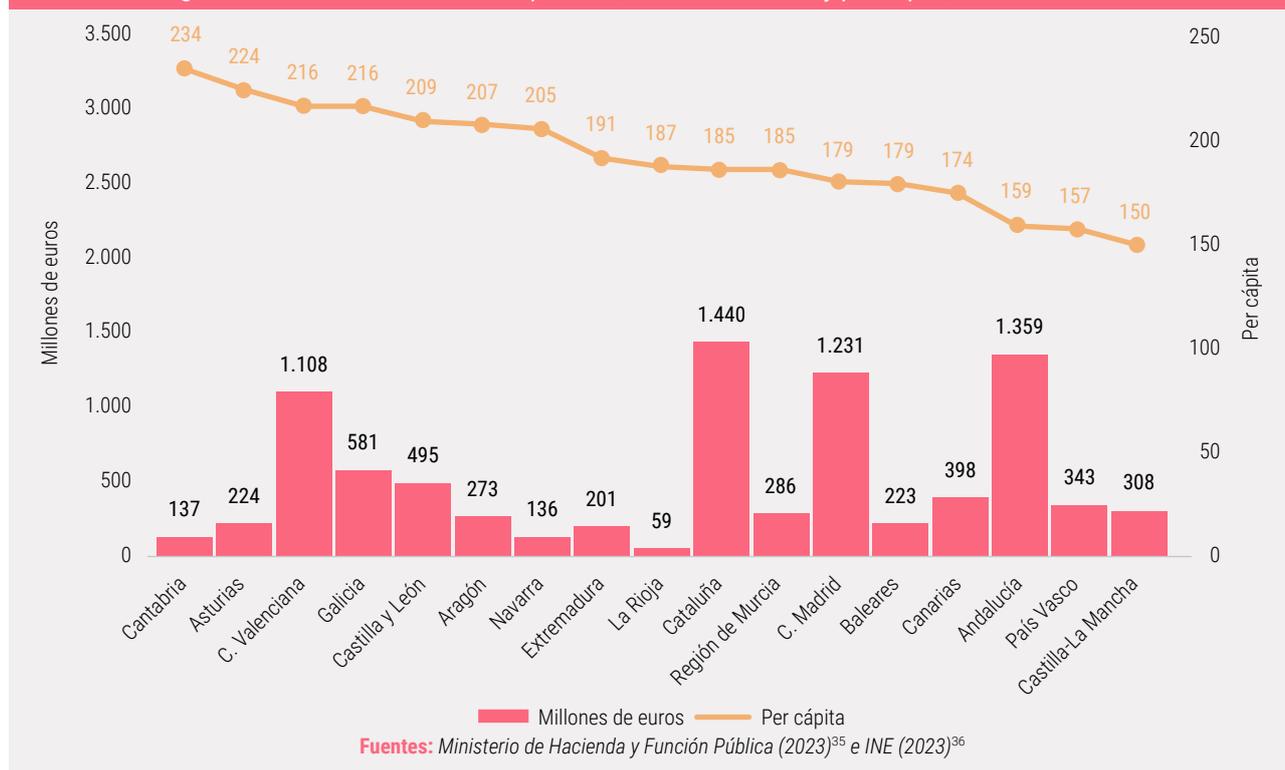
Figura 16. Abordaje de las enfermedades objeto de cribado neonatal en el programa nacional (A) y las enfermedades incluidas a nivel regional en algunas CCAA (B)



Gasto farmacéutico hospitalario

Las CCAA con el gasto farmacéutico hospitalario más elevado, que superaron los 200€ por habitante a finales de 2022, incluyen a Cantabria (234€), Asturias (224€), Comunidad Valenciana (216€), Galicia (216€), Castilla y León (209€), Aragón (207€) y Navarra (205€). Los gastos farmacéuticos hospitalarios por habitante varían entre 150€ y 234€ en toda España, lo que representa una diferencia del 56% entre la CCAA con el gasto más bajo y la de mayor gasto. Además, es relevante destacar que las tres CCAA con el gasto total más alto en este ámbito, Cataluña (1.440 millones de euros), Andalucía (1.359 millones de euros) y Madrid (1.231 millones de euros), se encuentran entre el 50% de las CCAA que menos invierten por habitante (Figura 17)^{49,50}.

Figura 17. Gasto farmacéutico hospitalario, millones de euros y per cápita, diciembre de 2022



Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Participación en ensayos clínicos

Como se destaca en el capítulo de investigación de este informe, de los 332 centros donde actualmente se están realizando ensayos clínicos en EERR, aproximadamente el 60% se concentra en tres CCAA: Cataluña (27%), Madrid (17%) y Andalucía (14%). Esta distribución guarda similitudes con la que se mencionó previamente en este capítulo en relación a los CSUR⁵¹.

2.4. Otros desafíos en la equidad de medicamentos huérfanos

A pesar de que el marco regulatorio teóricamente garantiza el derecho al acceso equitativo a productos y servicios sanitarios, incluyendo a los MMHH, es posible que en la práctica se generen disparidades debido a la discriminación basada en diversos factores, tales como el nivel de ingresos, el origen racial o étnico, el género, la religión, las creencias, la edad, la discapacidad, la orientación sexual, la identidad de género, u otras condiciones o circunstancias personales o sociales.

Estigmatización en la atención sanitaria a personas con EERR

El mero hecho de vivir con una EERR conlleva, de por sí, un desafío significativo en lo que respecta al acceso a la atención médica. De acuerdo con un estudio cualitativo realizado en los Estados Unidos, en el que participaron 378 personas afectadas por 178 tipos distintos de EERR, casi la mitad de ellas (un 46%) manifestó haber experimentado algún tipo de estigmatización en el ámbito de la atención sanitaria. Esto se traduce en la percepción de que, entre otros aspectos, los profesionales de la salud demuestran falta de interés y no brindan el apoyo necesario, diagnósticos precisos, recursos esenciales o tratamiento adecuado⁵².

Aunque se trate de un contexto muy diferente al español, algunos de los testimonios de los pacientes estadounidenses que conviven con EERR son ilustrativos. Con frecuencia, estas personas se desalientan debido a la falta de comprensión y las deficiencias en el sistema de salud. Algunos expresaron: "Los proveedores no tienen conocimiento al respecto. No existe un tratamiento efectivo... Los profesionales de la salud te menosprecian o incluso llegan a llamarte mentiroso". Otros participantes en el estudio compartieron sus experiencias de ser etiquetados como hipocondríacos o de recibir diagnósticos erróneos de ansiedad por parte de los proveedores que consideraban que sus preocupaciones eran de origen psicossomático⁵².

En el extremo más grave del espectro, el estigma en la atención médica se describió como una cuestión de vida o muerte. Una participante que fue diagnosticada con una enfermedad reumática hace 27 años lamentó: "Casi muero en dos ocasiones debido a que los anteriores médicos se negaron a aprender sobre mis enfermedades... Un médico me dejó permanentemente discapacitada... Un segundo médico no me escuchó... y me dejó sin posibilidad de sentarme". En resumen, como lo expresó una participante de 31 años: "Si hubiera seguido las recomendaciones de mis médicos, habría muerto en varias ocasiones"⁵².

Las personas con EERR "ocultas" (aquellas cuyos síntomas o manifestaciones clínicas no son visibles) tienen una mayor probabilidad de mencionar el estigma en la atención médica en sus respuestas (55,1%), en comparación con los participantes con EERR visibles (35,4%)⁵².

Inequidad en la utilización de atención hospitalaria y nivel de ingresos

En el contexto de la equidad en la atención sanitaria, la equidad horizontal se refiere al principio que establece que las personas con las mismas necesidades de salud deben tener igual acceso a los servicios de atención médica. El índice de inequidad horizontal en salud ("*Health Inequity Index*", HI) se utiliza para medir las diferencias en el acceso a los servicios de atención médica cuando las necesidades de salud son similares⁵³.

Un estudio realizado en Corea entre 2010 y 2018 demostró que los pacientes con EERR y niveles de ingresos altos utilizaron más servicios de atención médica hospitalaria que los pacientes de ingresos bajos, con una ten-

dencia a favor de los más ricos. En la Figura 18, valores superiores a 0 indican que existe una tendencia en favor de los más ricos: el índice de inequidad en la utilización hospitalaria pasó de 0,0078 en 2010 a 0,0326 en 2018, lo que significa, en otras palabras, que la inequidad en la utilización de este servicio debido al nivel de ingresos aumentó cuatro veces⁵³.

Figura 18. Índice de inequidad horizontal (HI), relación entre nivel de ingresos y utilización de atención médica hospitalaria, Corea, 2010-2018



Nota: En el índice de inequidad horizontal, valores superiores a 0 indican que existe una tendencia en favor de los más ricos - que los pacientes con niveles de ingresos altos utilizan más servicios de atención médica hospitalaria que los pacientes con ingresos bajos.

Fuente: Kang (2023)⁵³

Inequidad de género: el caso de retrasos en el diagnóstico

Un diagnóstico tardío tiene diversas consecuencias, entre las cuales destacan retrasos en la adopción de un tratamiento y cuidado adecuados. Esto suele dar lugar a una rápida progresión de la enfermedad, afectando gravemente a la calidad de vida, el estado socioeconómico y la salud mental de las personas afectadas⁵⁴.

En España, las mujeres tienen un 25% más de probabilidad de sufrir un retraso diagnóstico (>1 año) en comparación con los hombres con EERR (OR: 1,25; IC95%: 1,07-1,45, p=0,005). El tiempo medio de espera de las mujeres para recibir un diagnóstico en EERR es de 6,7 años, frente a 5,6 años de los varones. Un 58,8% de las mujeres experimentan retrasos en su diagnóstico, frente a un 53,4% de los hombres (Figura 19).

Figura 19. Tiempo hasta el diagnóstico y retrasos en el diagnóstico de las EERR en España



Fuente: Benito-Lozano (2022)⁵⁵

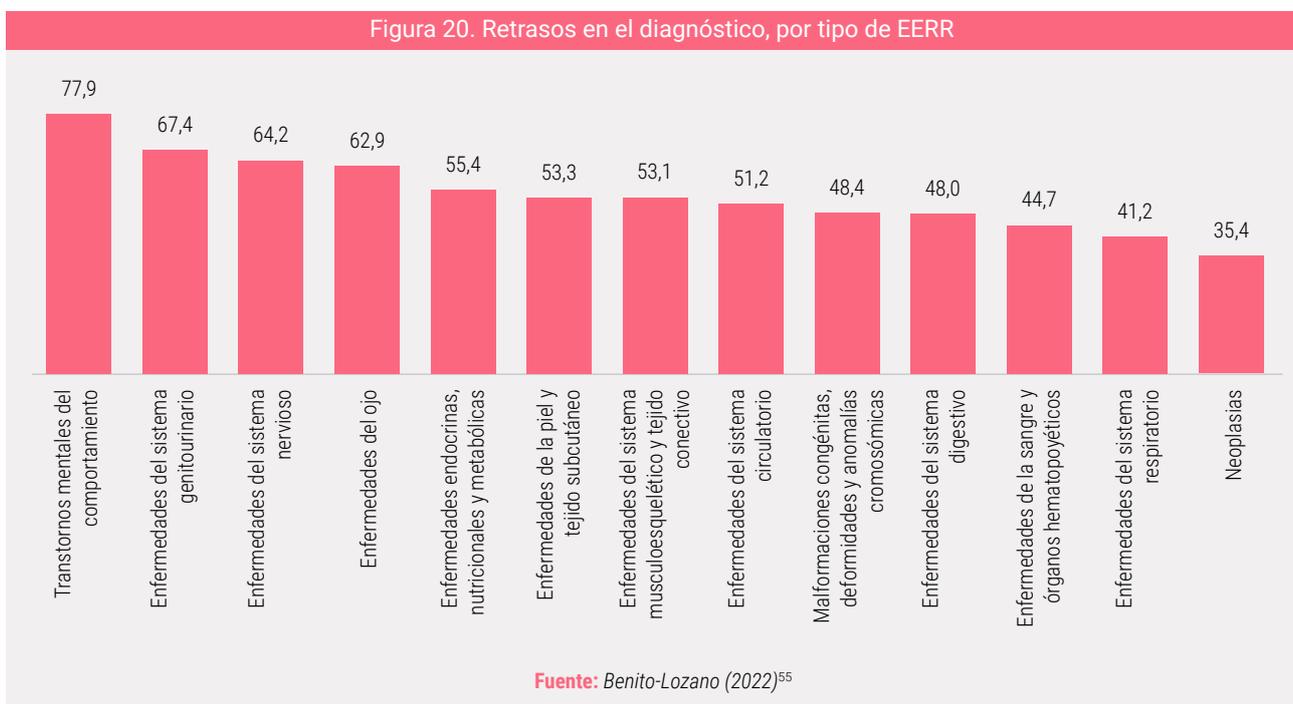
Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Según un informe de la Alianza de Enfermedades Raras, se observa un retraso significativo en la atención médica de las mujeres francesas en comparación con los hombres cuando se presentan síntomas de EERR. En concreto, el informe revela que las mujeres son derivadas a hospitales y especialistas más tarde que los hombres después de la manifestación de los síntomas, lo que conlleva un retraso en su diagnóstico. Según las estadísticas del informe, aproximadamente el 75% de los hombres son remitidos al hospital en menos de tres años desde la aparición de los primeros síntomas, mientras que, en el caso de las mujeres, aproximadamente el 75% tarda más de cinco años en ser referidas al hospital⁵⁶.

El informe también destaca que, en promedio, los síntomas en los hombres comienzan a ser tratados antes de que se confirme el diagnóstico, mientras que en las mujeres, este tratamiento suele iniciarse después de la confirmación del diagnóstico. En el caso de los hombres, alrededor del 50% comienza a recibir tratamiento para los síntomas aproximadamente un año después de su aparición, y el diagnóstico se confirma al cabo de año y medio. En cambio, en el caso de las mujeres, el tratamiento de los síntomas no se inicia en aproximadamente el 50% de los casos hasta más de dos años después de la aparición de la enfermedad, lo que representa casi nueve meses después de que se haya establecido el diagnóstico⁵⁶.

Disparidades en los tiempos de diagnóstico en función del tipo de EERR

Según el mismo estudio de Benito-Lozano (2022) mencionado anteriormente, las personas que más sufren retrasos diagnósticos son aquellas que padecen trastornos mentales y del comportamiento (77,9% de ellas sufren un año o más de retraso diagnóstico), enfermedades del sistema genitourinario (67,4%) y con enfermedades del sistema nervioso (64,2%). Por su parte, las que menos lo sufren son las que padecen cánceres raros (35,4%), enfermedades del sistema respiratorio (41,2%) y enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos (44,7%) (Figura 20).



Inequidades de origen racial: el caso de la anemia falciforme

En los Estados Unidos, la anemia falciforme es una EERR que afecta predominantemente a la comunidad afroamericana, siendo el 93% de las casi 75.000 personas hospitalizadas por esta afección entre 2016 y 2018 pertenecientes a esta comunidad⁵⁷. Además, en comparación con las personas de raza blanca, los individuos afroamericanos tienen tres veces más probabilidades de sufrir crisis relacionadas con la enfermedad⁵⁷. Estas crisis se desencadenan cuando las células sanguíneas toman la forma de una hoz y obstruyen los diminutos

vasos sanguíneos que suministran sangre a órganos, músculos y huesos específicos, ocasionando dolor que puede variar desde leve hasta extremadamente intenso, con una duración que oscila entre horas y días^{58,59}.

El abordaje de esta afección varía según la intensidad y duración del dolor experimentado por el paciente. En algunos casos, los analgésicos de venta libre pueden ser suficientes para aliviar el malestar, mientras que, en otros casos, se requieren medicamentos más potentes, que deben ser prescritos o administrados por un profesional de la salud. En situaciones de dolor agudo, es posible que se necesite terapia intravenosa para la administración de líquidos y medicamentos altamente efectivos, como la morfina^{58,59}.

Un metaanálisis llevado a cabo para evaluar las desigualdades en el tratamiento del dolor en los Estados Unidos reveló que la población afroamericana enfrenta un mayor número y magnitud de disparidades en comparación con cualquier otro grupo analizado. Por ejemplo, se constató que los afroamericanos tienen un 22% menos de probabilidad que los blancos de recibir "cualquier tipo de analgésico" (OR = 0,78, IC del 95% = 0,68–0,89, p = 0,000), así como un 29% menos de probabilidad que los blancos de recibir tratamiento con opioides para condiciones dolorosas similares (OR = 0,71, IC del 95% = 0,63–0,80, p = 0,000)⁶⁰.

Inequidades en el acceso a sanidad: Comunidad LGBTQ+

Las personas LGBTQ+ enfrentan discriminación en el acceso a la atención médica. Según una encuesta realizada en 2017 en Estados Unidos, entre las personas encuestadas que se identificaron como lesbianas, gays, bisexuales, queer y transgénero (LGBTQ+) y habían consultado a un médico o profesional de la salud en el año previo a la encuesta^{vii}, el 8% afirmó haber experimentado rechazo por parte de un médico u otro proveedor de atención médica debido a su orientación sexual, real o percibida. Además, el 6% indicó que se les negó atención médica relacionada con su orientación sexual, y el 7% dijo que un médico u otro proveedor de atención médica se negó a reconocer a su familia, incluyendo a hijos o cónyuges o parejas del mismo sexo. En el caso de las personas transgénero, la discriminación es aún más alarmante, con tasas de rechazo que llegan a ser al menos tres veces superiores, oscilando entre el 20% y el 30%⁶¹.

Cuando convergen múltiples identidades marginadas, como la autoidentificación como parte de la comunidad LGBTQ, pertenecer al sexo femenino y vivir con una enfermedad rara, se intensifican las experiencias de marginación y desigualdad. Un estudio realizado con mujeres LGBTQ+ concluyó que la visibilidad de las EERR estaba positivamente correlacionada con el estigma de las EERR [$r(27)=0.47$, $p=0.01$]. Además, una mayor visibilidad de la identidad sexual estuvo asociada con el estigma sexual, [$r(27)=0.35$, $p=0.06$] y el estigma de las EERR estuvo asociado con el estigma sexual [$r(27) = 0.34$, $p = .07$]. Las preocupaciones comunes de las participantes incluyeron el estigma en la atención médica, la eliminación de la identidad sexual, la exclusión de la comunidad de EERR y/o LGBTQ+, y las expectativas y normas heteropatriarcales⁶².

VII En este estudio, las personas no padecían EERR.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

Referencias bibliográficas

1. Gobierno de España. BOE-A-1986-10499. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
2. Gobierno de España. BOE-A-2003-10715. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.
3. Boletín Oficial del Estado. BOE-A-2006-16212. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
4. Gobierno de España. BOE-A-2006-13554. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
5. Gobierno de España. BOE-A-2006-21990. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia.
6. BOE-A-2011-15623. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública.
7. Gobierno de España. BOE-A-2015-. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
8. Gobierno de España. Congreso de los Diputados. Proyecto de Ley por la que se modifican diversas normas para consolidar la equidad, universalidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud. 2022.
9. Herrera MIM. Novedades en la Ley de Equidad Sanitaria. Disponible en: <https://www.ineaf.es/tribuna/ley-de-equidad-sanitaria/>.
10. Europa Press. El Congreso da luz verde a tramitar la «Ley Darias» para consolidar la equidad, universalidad y cohesión del SNS. Disponible en: <https://www.infosalus.com/actualidad/noticia-congreso-da-luz-verde-tramitar-ley-darias-consolidar-equidad-universalidad-cohesion-sns-20220922145149.html>.
11. Coiduras C. Los socios de Gobierno desbloquean la ILP de calidad sanitaria pero encallan la «Ley Darias». Disponible en: https://www.elplural.com/politica/socios-gobierno-desbloquean-ilp-calidad-sanitaria-encallan-ley-darias_307512102.
12. Salinas N. El sector privado respira ante el parón de la «ley Darias» para blindar la sanidad pública. Disponible en: <https://www.epe.es/es/sanidad/20230601/sector-privado-respira-paron-ley-sanidad-publica-88137434>.
13. Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU). Informe de acceso a los medicamentos huérfanos en España. 2023.
14. Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU). Informe anual de acceso de los medicamentos huérfanos en España. 2022.
15. IQVIA. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. 2023.
16. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Informe de evolución de la financiación y fijación de precios de los medicamentos huérfanos en el SNS (2016-2021). 2022.
17. García Parra B, Guiu JM, Modamio P, Martínez Yélamos A, Mariño Hernández E, Povedano M. Acceso a medicamentos huérfanos para el tratamiento de la atrofia muscular espinal en España. *Rev Neurol.* 2022;75(09):261, doi: 10.33588/rn.7509.2022298.
18. Junta de Andalucía. Plan de Atención a Personas afectadas por Enfermedades Raras. [accedido 14 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/planificacion/planes-integrales/paginas/paper.html>.
19. Consejería de Sanidad-Comunidad de Madrid. Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a las Personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid. 2016-2020. 2016.
20. Comunidad de Madrid. La Comunidad de Madrid actualizará este verano su Plan de Enfermedades Poco Frecuentes para la atención y cuidado de estas personas. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2023/02/27/comunidad-madrid-actualizara-este-verano-su-plan-enfermedades-poco-frecuentes-atencion-cuidado-personas>.
21. Junta de Extremadura. Informe anual del Sistema Nacional de Salud. 2004.
22. Junta de Extremadura. Plan Integral de Enfermedades Raras en Extremadura. 2010.
23. Junta de Extremadura. Plan Integral de Enfermedades Raras de Extremadura 2019-2023. Disponible en: <https://www.juntaex.es/w/actuacion-plan-integral-de-enfermedades-raras-de-extremadura-pier-2019-2023>.
24. Servicio Navarro de Salud. Estrategia Sanitaria de Enfermedades Raras o Infrecuentes. 2017.
25. Consejería de Salud, Consejería de Educación, Juventud y Deportes, Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades de Murcia. Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia. Disponible en: [https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=17298&IDTIPO=246&RASTRO=c890\\$m5859](https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=17298&IDTIPO=246&RASTRO=c890$m5859).

Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

26. Consellería de Sanidade - Servizo Galego de Saúde. Estrategia Gallega en Enfermedades Raras. Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Estratexia-Galega-en-Enfermidades-Raras?idioma=es>.

27. Gobierno de Canarias. Estrategia de Enfermedades Raras de Canarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=778a51b8-17bb-11ed-8a1a-1b6e6a9a9edd&idCarpeta=61e907e3-d473-11e9-9a19-e5198e027117>.

28. Junta de Castilla y León. Plan Integral de Enfermedades Raras de Castilla y León (PIERCYL) 2023-2027. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/piercyl>.

29. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Mapa de Políticas Sociosanitarias de Enfermedades Raras. 2019.

30. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Relación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud designados para la atención o realización de las patologías o procedimientos que se indican. 2022.

31. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-73, doi: 10.1038/s41431-019-0508-0.

32. Ministerio de Sanidad. Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación. 2024, Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/docs/informes/InformeDeEvaluacionSICN_2021.pdf.

33. La Moncloa. Referencia del Consejo de Ministros del 16 de abril de 2024. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/consejodeministros/referencias/Paginas/2024/20240416-referencia-rueda-de-prensa-ministros.aspx>.

34. Portal de salud del Principado de Asturias. "Prueba del talón" Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas del Principado de Asturias. [accedido 18 enero 2024]. Disponible en: https://www.astursalud.es/noticias?p_p_id=es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_article_id=53726&_es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle.

35. Consejería de Salud de Cantabria. Prueba del talón Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas. [accedido 18 enero 2024]. Disponible en: <https://saludcantabria.es/index.php?page=metabopias-hipotiroidismo-fenilcetonuria>.

36. Indefp. Islas Baleares y Cantabria ampliarán su cribado neonatal a 21 patologías en el año 2024. INDEPF. 2023, Disponible en: <https://pocofrecuentes.org/islas-baleares-y-cantabria-ampliaran-su-cribado-neonatal-a-21-patologias-en-el-ano-2024/>.

37. Orden 167/2023, de 15 de septiembre, de la Consejería de Sanidad, por la que se regulan las enfermedades objeto de cribado neonatal y se deroga la Orden 95/2022, de 20 de mayo, sobre medidas de prevención y control necesarias para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. s. f.

38. Comunidad de Madrid. Cribado neonatal. Comunidad de Madrid. [accedido 18 enero 2024]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/cribado-neonatal>.

39. Salud Navarra. Programas de cribado. Programa de Detección Precoz de Metabolopatías Congénitas. [accedido 18 enero 2024]. Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Programas+de+cribado/PruebaTalon.htm.

40. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Resolución de 22 de diciembre de 2021, de la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado, por la que se publica el Concierto suscrito con entidades de seguro para el aseguramiento del acceso a la asistencia sanitaria en territorio nacional a los beneficiarios de la misma durante los años 2022, 2023 y 2024. vol. BOE-A-2021-21337. vol. BOE-A-2021-21337. 2021.

41. Valencia incorpora tres enfermedades más al cribado neonatal. ConSalud.es. [accedido 18 enero 2024]. Disponible en: https://www.consalud.es/autonomias/c-valenciana/valencia-incorpora-tres-enfermedades-mas-prueba-talon_121128_102.html.

42. DOG 235 del 13/12/2023 - DECRETO 148/2023, de 23 de noviembre, por el que se regula el Programa gallego para la detección precoz de enfermedades genéticas, endocrinas y metabólicas en período neonatal y se crea el Comité asesor del programa. s. f.

43. Galicia X de. La Xunta amplía el programa de cribado neonatal con tres nuevas enfermedades. Xunta de Galicia. [accedido 19 enero 2024]. Disponible en: <https://www.xunta.gal/notas-de-prensa/-/nova/86730/xunta-amplia-programa-cribado-neonatal-con-tres-nuevas-enfermedades>.

44. Región de Murcia. La Región es una de las comunidades a la cabeza en detección precoz de enfermedades raras con el programa de cribado neonatal. [accedido 18 enero 2024]. Disponible en: [https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=117251&IDTIPO=10&RASTRO=c\\$m122,70](https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=117251&IDTIPO=10&RASTRO=c$m122,70).

45. Charles River Associates. A landscape assessment of newborn screening (NBS) in Europe. 2021, Disponible en: <https://www.sma-screening-alliance.org/wp-content/uploads/2022/12/CRA-LS-Insights-NBS-Policy.pdf>.

Acceso y equidad en medicamentos huérfanos: ¿qué los hace únicos?

46. Orphanet report series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2021.

47. European Medicines Agency. Oxbryta | Voxelotor. [accedido 22 enero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxbryta>.

48. CIMA: Centro de información de medicamentos. [accedido 19 enero 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

49. Gobierno de España. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Indicadores sobre gasto farmacéutico y sanitario. Disponible en: <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>.

50. INE. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y Censos demográficos. Proyecciones de población. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176953&menu=ultiDatos&idp=1254735572981.

51. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [accedido 21 agosto 2023]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>.

52. Munro M, Cook AM, Bogart KR. An inductive qualitative content analysis of stigma experienced by people with rare diseases. *Psychol Health*. 2022;37(8):948-63, doi: 10.1080/08870446.2021.1912344.

53. Kang D, Choi S-E. Horizontal healthcare utilization inequity in patients with rare diseases in Korea. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):93, doi: 10.1186/s12939-023-01903-9.

54. European Organisation for Rare Diseases. Gender inequalities and discrimination in rare diseases: a double threat to women's health and wellbeing - EPHA. <https://Epha.Org/>. Disponible en: <https://epha.org/gender-inequalities-and-discrimination-in-rare-diseases-a-double-threat-to-womens-health-and-wellbeing/>.

55. Benito-Lozano J, López-Villalba B, Arias-Merino G, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):418, doi: 10.1186/s13023-022-02530-3.

56. Alliance Maladies Rares. L'errance diagnostique dans les maladies rares. 2016.

57. Pokhrel A, Olayemi A, Ogbonda S, Nair K, Wang JC. Racial and ethnic differences in sickle cell disease within the United States: From demographics to outcomes. *Eur J Haematol*. 2023;110(5):554-63, doi: 10.1111/ejh.13936.

58. Michigan Medicine. Sickle Cell Crisis. Disponible en: <https://www.uofmhealth.org/health-library/hw253529>.

59. EveryLife Foundation for Rare Diseases. Rare Disease Racial Disparities. 2020, Disponible en: <https://everylifefoundation.org/rare-advocates/rare-diversity-hub/disparities-in-public-health/>.

60. Meghani SH, Byun E, Gallagher RM. Time to take stock: a meta-analysis and systematic review of analgesic treatment disparities for pain in the United States. *Pain Med Malden Mass*. 2012;13(2):150-74, doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01310.x.

61. Center for American Progress. Discrimination Prevents LGBTQ People From Accessing Health Care. 2018, Disponible en: <https://www.americanprogress.org/article/discrimination-prevents-lgbtq-people-accessing-health-care/>.

62. Munro M, Voight DM, Bryson BA, Bogart KR. Enacted Stigma Experiences and Identity Noticeability of LGBTQ+ Women with Rare Diseases. *J Homosex*. 2023;70(11):2348-73, doi: 10.1080/00918369.2022.2059971

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

Las leyes, regulaciones y políticas son un elemento crucial para promover el bienestar público, la seguridad, la justicia, la competencia y el desarrollo. En el ámbito de las enfermedades raras (EERR), el marco regulatorio desempeña un papel todavía más crucial para impulsar la investigación y el desarrollo de tratamientos, promover el acceso a una atención médica y a un tratamiento adecuados y equitativos, proteger los derechos de los pacientes y fomentar la concienciación pública.

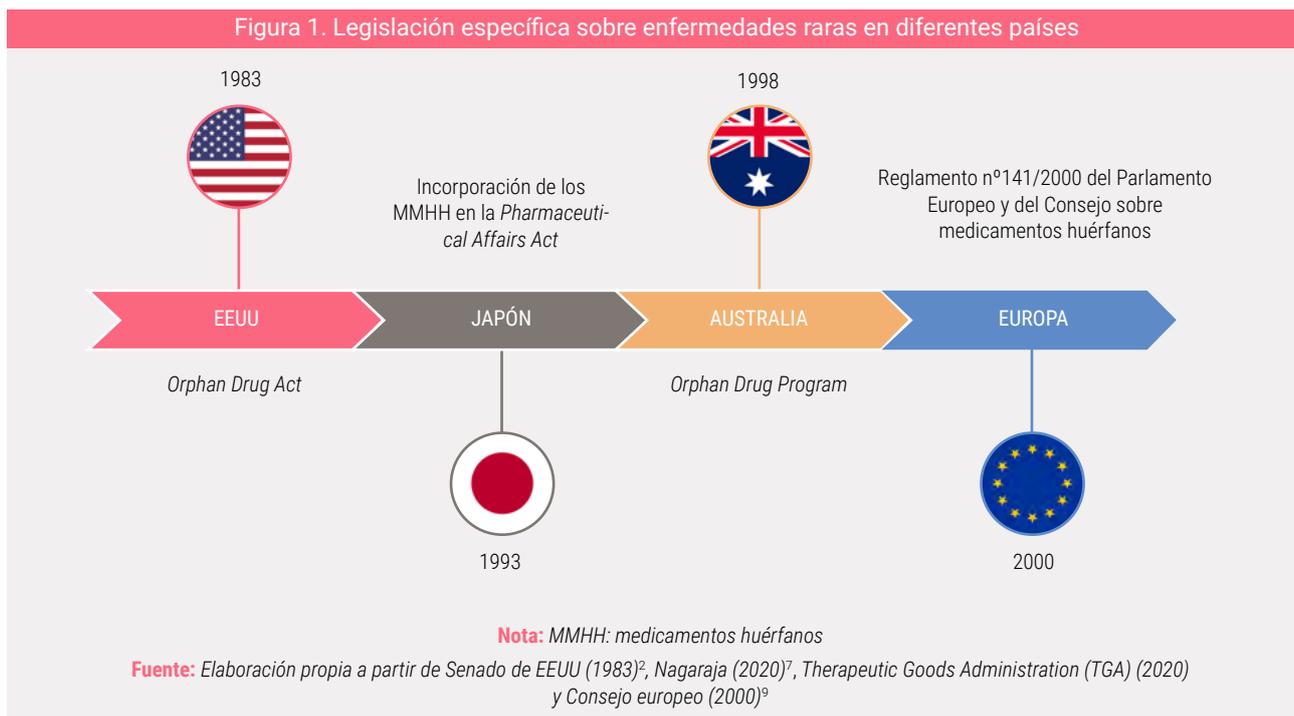
Debido a las características diferenciales de las EERR, el desarrollo y la investigación de terapias para prevenirlas y tratarlas puede suponer un reto desde el punto de vista metodológico, evaluativo y de interés empresarial. Para solucionar esta problemática, distintos países y organizaciones supranacionales han aprobado una regulación específica que incentive el desarrollo y el acceso de terapias dirigidas a EERR.

En este capítulo se expone la importancia del establecimiento de un marco normativo adecuado para los MMHH, y se repasan los antecedentes regulatorios y normativos. Continúa con un análisis de la legislación llevada a cabo por la Unión Europea (UE), así como las principales leyes, directrices y mecanismos de evaluación y financiación que afectan a los MMHH en algunos países del entorno europeo. Por último, se explica el marco normativo actual en España, incluyendo algunas estrategias regionales en enfermedades raras, y se presentan algunas líneas de futuro.

3.1. Importancia y antecedentes

Desde hace más de tres décadas ha ido creciendo la necesidad, en diferentes países, de regular y legislar algunos aspectos de las enfermedades raras y de los medicamentos dirigidos hacia ellas. Esta motivación proviene de la importante carga de la enfermedad que a menudo tienen que afrontar tanto los familiares como los pacientes que padecen estas enfermedades, a lo que se le suma la falta de tratamientos, debido al bajo interés comercial por parte de la industria farmacéutica, así como ciertas complicaciones en la investigación¹. Asimismo, la legislación puede contribuir a favorecer la equidad en la atención médica, ayudando a garantizar un mismo acceso, sin discriminación debido a la rareza de su enfermedad o a la región en la que residan.

En este contexto, EEUU fue el primer país en desarrollar una ley específica, la *Orphan Drug Act* de 1983². Dicha ley otorgaba una serie de incentivos, como subvenciones y contratos federales para la realización de ensayos clínicos, descuentos fiscales del 50% en los costes de pruebas clínicas y el derecho exclusivo de comercialización durante 7 años para aquellas patologías que afectaran a menos de 200.000 habitantes, frente a los 5 años de protección del resto de medicamentos¹⁻³. Además, permitía otros beneficios, como la exención de tarifas al solicitar la aprobación del medicamento a la *Federal Drug Administration* (FDA). Esta legislación se ha considerado un éxito en el acceso⁴, al pasar de 58 aprobaciones de MMHH en el periodo 1967-1983⁵ a más de 600 desde 1983 hasta el año 2020⁶. Tras EEUU, otros países como Japón⁷ o Australia⁸, o en nuestro contexto, la UE⁹, han aprobado legislaciones específicas similares (Figura 1).



3.2. Marco regulatorio en Europa

La legislación farmacéutica actual de la UE incluye legislación tanto general como específica. La primera legislación específica para MMHH entró en vigor en el año 2000, a partir del reglamento nº 141/2000 del Parlamento Europeo y el Consejo sobre los MMHH. En este reglamento quedó definido qué se considera una enfermedad rara en la UE, y se aprobaron una serie de incentivos para los medicamentos designados como huérfanos⁹. Así, los MMHH deben ser autorizados por la EMA de manera centralizada, al igual que aquellas terapias dirigidas a determinadas enfermedades (VIH, cáncer, diabetes o patologías degenerativas, autoinmunes o virales) o que se deriven de procesos biotecnológicos o de modificación genética¹⁰. El resto de

medicamentos no huérfanos dirigidos al tratamiento de enfermedades raras pueden solicitar autorización de comercialización por medio de cualquier tipo de procedimiento (nacional, descentralizado, de reconocimiento mutuo o centralizado)¹¹.

Para obtener la autorización de comercialización como huérfano por parte de la EMA, los fármacos deben haber sido previamente designados como tales por la Comisión Europea, tras una recomendación del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA. Para esta designación, se tienen en cuenta criterios como la prevalencia de la enfermedad, la gravedad, la existencia de necesidades no cubiertas, la posibilidad de retorno económico y el beneficio potencial sobre las alternativas terapéuticas¹².

El objetivo de la regulación era, por un lado, asegurar la investigación y desarrollo (I+D) en MMHH, introduciendo en el mercado un mayor número de fármacos designados como huérfanos (disponibilidad) y, por otro lado, asegurar a estos pacientes que la eficacia, seguridad y calidad de estos tratamientos es equivalente a la de cualquier otro (accesibilidad).

Para poder acogerse a las ventajas, la terapia debe cumplir los siguientes criterios¹³:

- Dirigirse a una enfermedad cuya prevalencia en la UE no supere los 5 de cada 10.000 habitantes, ó que sea poco probable que la comercialización genere rendimientos suficientes para justificar la inversión necesaria para su desarrollo.
- Estar destinada al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad que ponga en peligro la vida o sea crónicamente debilitante.
- Que no exista ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección en cuestión o que, si tal método existe, el medicamento evaluado presente un beneficio adicional significativo.

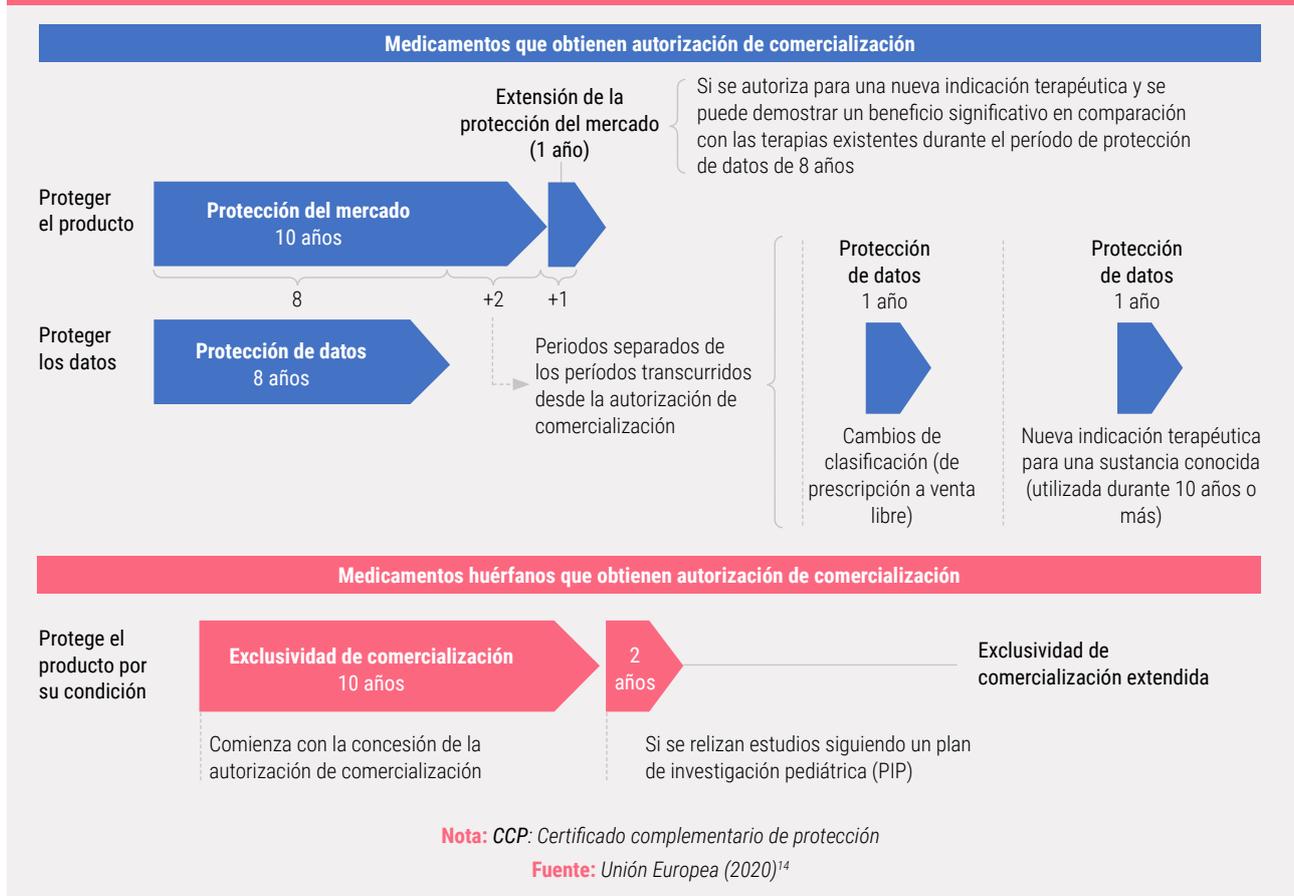
La regulación europea establece un procedimiento en dos etapas:

- Primero, una empresa puede solicitar que se le conceda a un producto una "designación huérfana" en cualquier etapa de desarrollo, lo que le puede permitir obtener financiación para I+D y que el producto reciba apoyo específico de la EMA antes de que la Agencia le conceda la autorización de comercialización. La "designación huérfana" se realiza por indicación del medicamento.
- Una vez que se completa el desarrollo, el producto puede, como segundo paso, beneficiarse de una autorización de comercialización en toda la UE, con un periodo de exclusividad de mercado de 10 años (o 12 si es de uso pediátrico). Si a los 5 años el producto no sigue cumpliendo los criterios de designación de huérfano, el periodo de exclusividad comercial puede acortarse a 6 años.

La diferencia entre los incentivos a la innovación de los diferentes medicamentos en Europa se puede ver en la Figura 2.

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

Figura 2. Comparativa de los incentivos para MMHH y enfermedades prevalentes

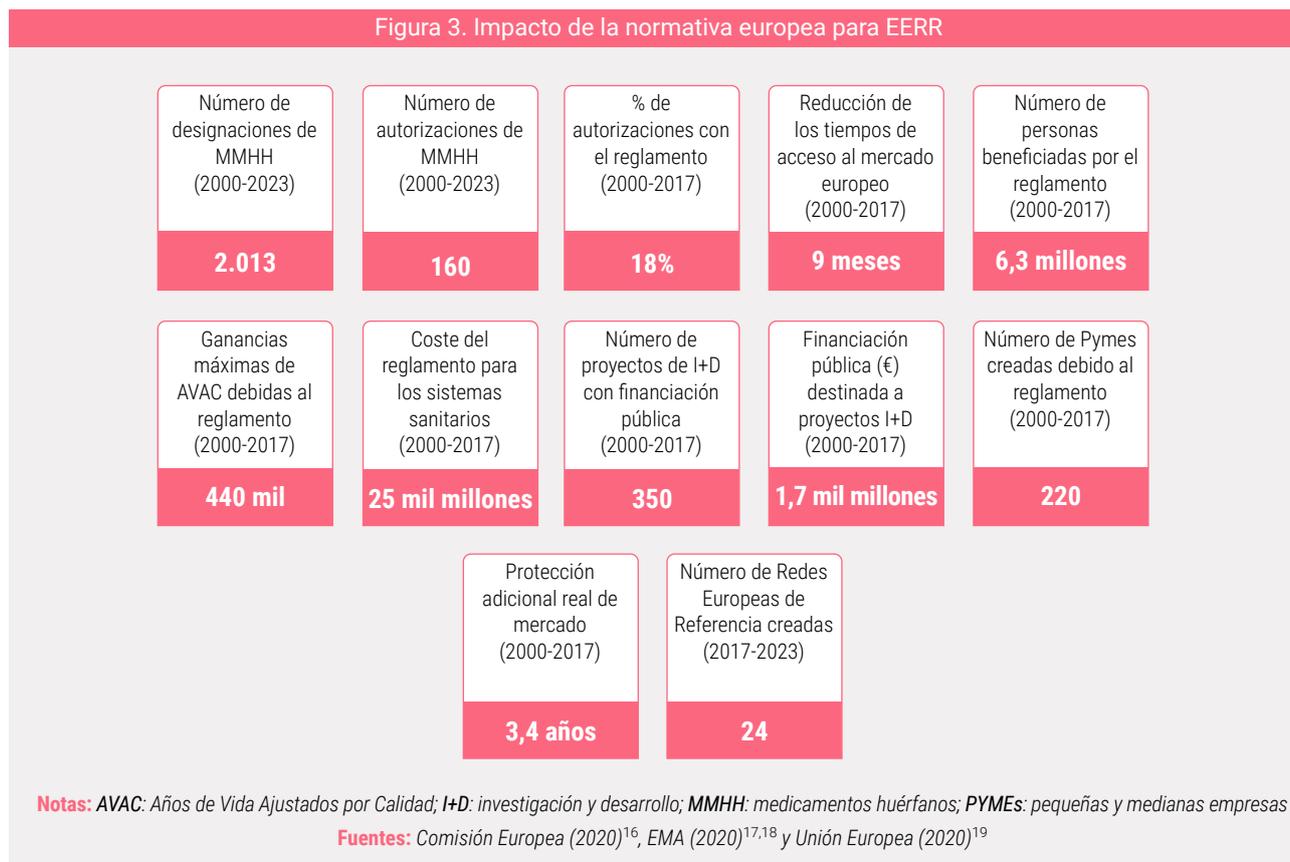


Para incentivar el desarrollo de las terapias designadas como huérfanas, la Comisión Europea también estableció las siguientes ventajas¹⁵:

- Asesoramiento científico específico, a un coste reducido, para ayudar a las empresas a decidir la forma más adecuada de proporcionar evidencia sólida sobre la calidad, eficacia y seguridad del fármaco.
- Evaluación de la comercialización de forma centralizada, lo que permite una decisión única de comercialización para todos los Estados miembros de la UE.
- Asistencia administrativa adicional para PYMEs.
- Reducción de las tarifas de solicitud de comercialización, inspecciones antes de la autorización, solicitudes de cambios en las autorizaciones de comercialización realizadas después de la aprobación y tarifas anuales reducidas.
- Financiación adicional para I+D dentro del programa Horizonte 2020 y E-Rare.

La regulación de los MMHH ha tenido un notable impacto en el número de designaciones y aprobaciones, así como en otros aspectos como el número de proyectos de investigación, el número de empresas creadas o el número de personas beneficiadas. La propia Comisión Europea publicó un documento en 2020 cuantificando el impacto en Europa (Figura 3).

Figura 3. Impacto de la normativa europea para EERR



Así mismo, esta evaluación indica que la legislación estimuló el desarrollo de 21 MMHH en el periodo 2000-2017, teniendo un impacto relativo del 20%. Esta evaluación contrasta con la realizada por otros autores que también han analizado el impacto de la normativa europea. Algunos de ellos indican que más de la mitad de los medicamentos huérfanos desarrollados entre 2000 y 2017 (74 de los 142 desarrollados) no habrían sido económicamente viables en ausencia de dicha legislación²⁰.

La diferencia entre ambas evaluaciones proviene de que el análisis publicado por la Comisión asumió que el número de MMHH habría crecido al mismo ritmo que el de los no huérfanos sin la legislación. Posteriormente, observaron que los MMHH se aprobaron a un ritmo más rápido durante el periodo 2012-2017 y, por último, atribuyeron a la legislación la diferencia entre los MMHH aprobados y los esperados, dadas las tendencias del mercado de los MMHH. Los otros autores señalan que esa asunción no es correcta, ya que la legislación de MMHH se introdujo precisamente porque los MMHH no se estaban desarrollando a un ritmo ni siquiera cercano al de los medicamentos no huérfanos, cuestión que ellos sí que tuvieron en cuenta²⁰.

→ Estrategia farmacéutica europea

Con el paso del tiempo, la Comisión Europea se planteó una revisión de las políticas farmacéuticas, que se vio formalizada con la publicación de la nueva Estrategia Farmacéutica Europea, adoptada en el año 2020, con el objetivo establecer una regulación orientada al futuro y de apoyar a la industria farmacéutica en la promoción de la investigación y las tecnologías que llegan a los pacientes para satisfacer sus necesidades terapéuticas, al mismo tiempo que se tratan las deficiencias del mercado²¹. En este sentido, la Estrategia Europea busca priorizar las necesidades médicas no cubiertas, fomentando la I+D para avanzar en la prevención y el tratamiento de las enfermedades, facilitar el acceso a medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, centrándose más en el paciente. Concretamente, a partir de esta estrategia se inició un proceso de reflexión sobre cómo adaptar el sistema de incentivos proporcionado por el marco de productos farmacéuticos de la UE para estimular la innovación en áreas donde hay necesidades médicas no cubiertas, como las EERR²².

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

Esta reflexión ha desembocado en la propuesta de una revisión de la legislación farmacéutica europea, en la que se derogará el reglamento nº 141/2000, fusionándose los actuales reglamentos sobre MMHH y sobre medicamentos pediátricos, para favorecer una mayor coherencia y simplificación²³. Los medicamentos para EERR seguirán estando sujetos a las mismas disposiciones que cualquier otro medicamento en relación con su calidad, seguridad y eficacia, en lo que se refiere a los procedimientos para la autorización de comercialización, a la farmacovigilancia y a los requisitos de calidad. No obstante, también seguirán aplicándose requisitos específicos, con el fin de apoyar su desarrollo. Estos requisitos, actualmente establecidos en actos legislativos separados, se integrarán en el Reglamento y en la Directiva, con el fin de garantizar la claridad y la coherencia.

A partir de la evaluación de la legislación sobre medicamentos para enfermedades raras y niños publicada por la Comisión Europea en 2020²⁴, se identificaron las siguientes deficiencias²⁵:

- Las necesidades médicas de los pacientes con enfermedades raras y de los niños no se satisfacen de forma suficiente.
- La asequibilidad de los medicamentos constituye un desafío cada vez mayor para los sistemas sanitarios.
- Los pacientes tienen un acceso desigual a los medicamentos en la UE.
- El sistema regulador no tiene suficientemente en cuenta la innovación y, en algunos casos, crea una carga administrativa innecesaria.

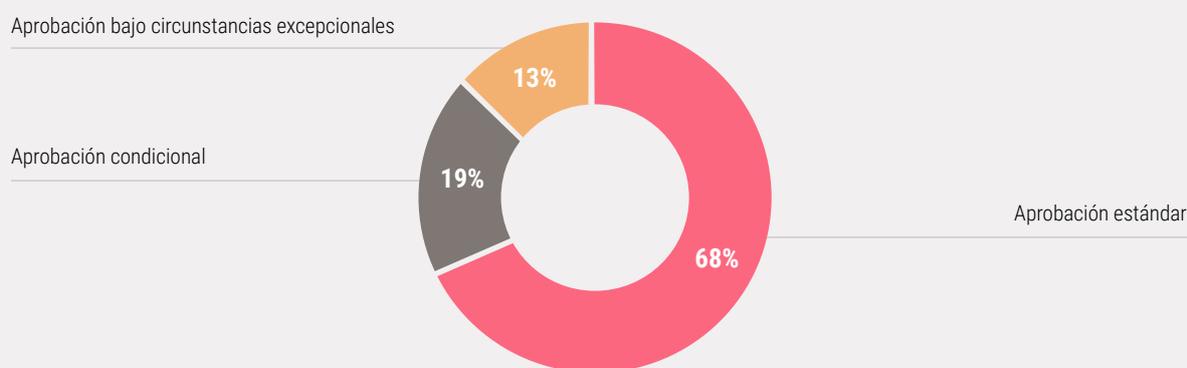
Para superar estos puntos, se propone que el período de exclusividad en el mercado de los MMHH tenga una duración variable de diez, nueve y cinco años, en base al tipo de medicamento huérfano del que se trate, ya sea para una gran necesidad médica no satisfecha (o HUMN, por sus siglas en inglés), nuevas sustancias activas y aplicaciones de uso bien establecido, respectivamente). Así mismo, podrá concederse una prórroga adicional de un año de la exclusividad en el mercado, sobre la base de la accesibilidad de los pacientes en todos los Estados miembros pertinentes, pero solo para los productos HUMN y para las nuevas sustancias activas²⁵.

Características de las aprobaciones de MMHH por parte de la EMA

Para la aprobación de comercialización por parte de la EMA, los MMHH se evalúan siguiendo el mismo proceso que el resto¹², aunque la EMA ofrece cierta flexibilidad, a través de la autorización condicional y la autorización bajo circunstancias excepcionales, utilizados para autorizar fármacos precozmente y en base a una menor evidencia. Debido a las características de las EERR, tanto las aprobaciones condicionales como las aprobadas bajo circunstancias excepcionales se utilizan de manera más intensa para la aprobación de MMHH que para la aprobación de medicamentos para enfermedades prevalentes.

En la actualidad, 143 MMHH están autorizados por la EMA, de los cuales 97 (el 68%) han seguido el procedimiento de aprobación estándar, 27 (19%) han sido aprobados mediante aprobación condicional y 19 (13%) por circunstancias excepcionales (Figura 4).

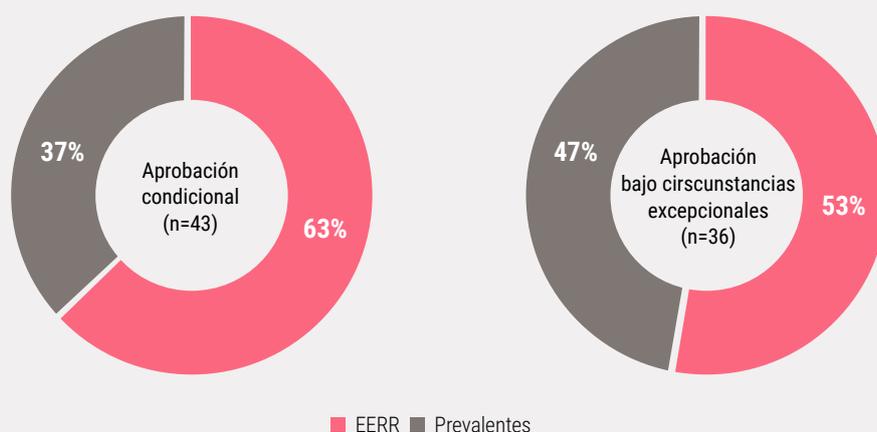
Figura 4. Tipo de procedimiento aplicado a los MMHH 2006-2023



Fuente: elaboración propia a partir de EMA¹⁸

El 63% de las 43 aprobaciones condicionales han sido para EERR, mientras que el resto fueron aprobadas para otras enfermedades. Más de la mitad de las aprobaciones de fármacos bajo circunstancias excepcionales se referían a MMHH (Figura 5).

Figura 5. Aplicabilidad de los procedimientos de la EMA, 2006-2023



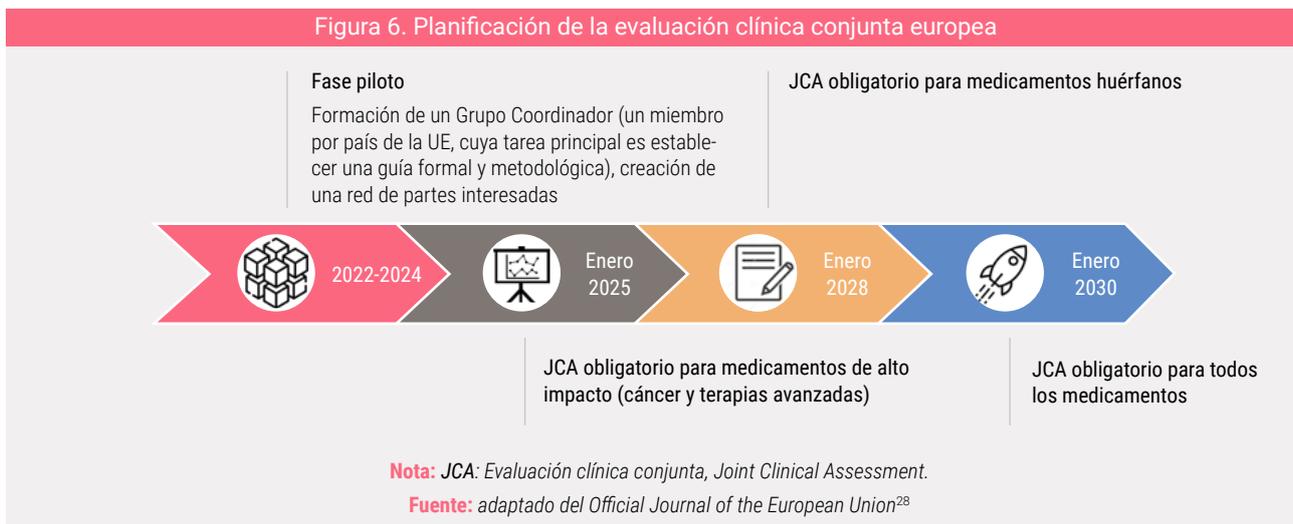
→ Evaluación clínica conjunta (Joint clinical assesment)

Otro elemento relevante es el reglamento 2021/2282 sobre evaluación de tecnologías sanitarias, que la Comisión Europea aprobó en 2021, para velar por el buen funcionamiento del mercado interior en lo que respecta a los medicamentos, los productos sanitarios y los productos sanitarios para diagnóstico in vitro²⁶. El Reglamento establece un marco para apoyar la cooperación de los Estados miembros y las medidas

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

necesarias para la evaluación clínica conjunta (o JCA, por sus siglas en inglés) de las tecnologías sanitarias a nivel europeo.

Aunque el reglamento entró en vigor en 2021, su aplicación efectiva no comenzará hasta 2025, empezando por los medicamentos oncológicos que contengan nuevos principios activos y las terapias avanzadas (es decir, terapia génica, terapia celular y productos de ingeniería de tejidos), seguido de los MMHH en 2028 y del resto de medicamentos a partir de 2030²⁷.



El Grupo de Coordinación será el encargado de realizar las evaluaciones conjuntas de medicamentos, con el fin de sustituir las evaluaciones paralelas de datos clínicos realizadas por múltiples organismos de evaluación específicos de cada país por una única evaluación armonizada. Sin embargo, estas evaluaciones no serán de carácter vinculante, por lo que las conclusiones sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos realizadas por cada país miembro no se verán afectadas por las JCA. Así mismo, las conclusiones de las JCA no afectarán a las decisiones nacionales sobre fijación de precios y reembolso^{26,29}.

De manera específica, el Grupo de Coordinación tendrá en cuenta las especificidades de la tecnología sanitaria sobre la que trata la evaluación, en particular los MMHH, las vacunas y las terapias avanzadas²⁶. Para garantizar la inclusividad y transparencia en el trabajo conjunto, el Grupo de Coordinación llevará a cabo consultas con un amplio espectro de partes interesadas, incluyendo organizaciones de pacientes, profesionales de la salud, sociedades clínicas y académicas, desarrolladores de tecnologías sanitarias, consumidores y otras organizaciones de salud no gubernamentales. Además, se establecerá una red de partes interesadas para facilitar el diálogo con el Grupo de Coordinación, y expertos externos con conocimientos especializados relevantes contribuirán al proceso.

El proceso de evaluación conjunta puede dividirse en 4 fases³⁰:

1. La fase de alcance, que abarca el desarrollo y validación del esquema PICO (población de pacientes, intervención, comparador o comparadores y resultados en salud)²⁶
2. Fase de desarrollo del expediente JCA
3. Fase de asignación de expediente JCA
4. La publicación del informe final de la JCA

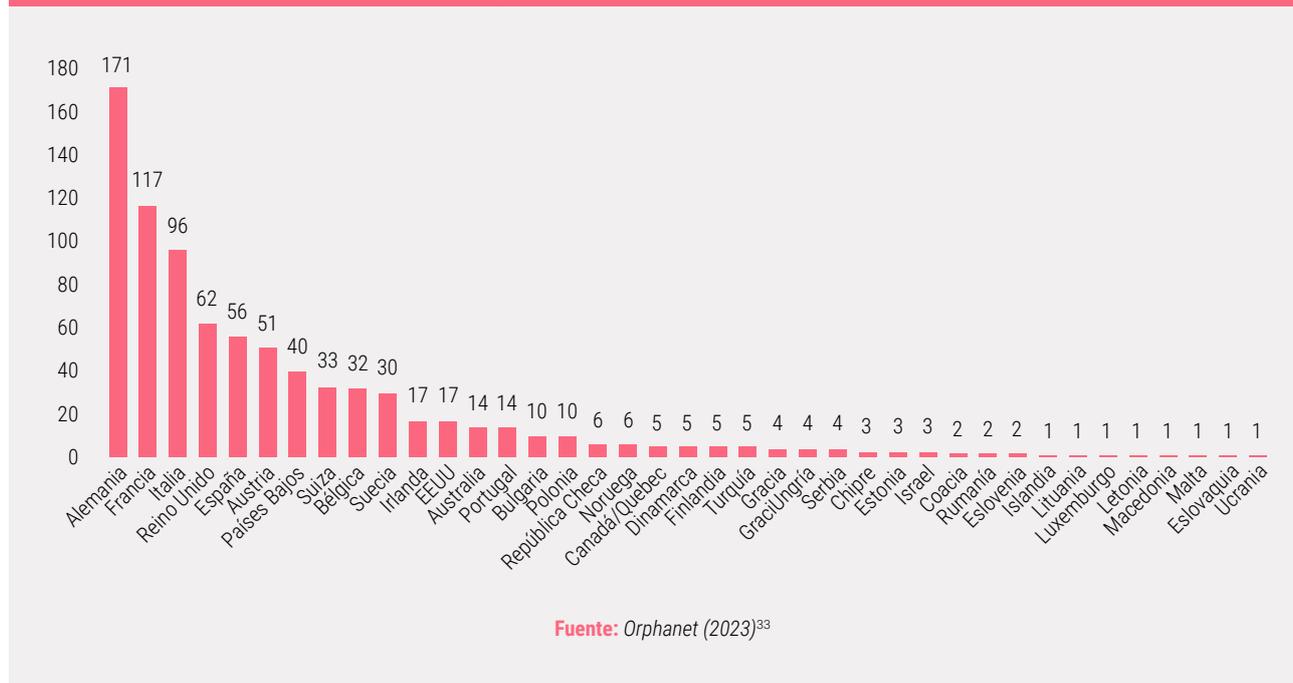
→ **Redes y registros europeos de EERR**

Las redes de investigación y los registros son herramientas esenciales para abordar los desafíos asociados con las EERR, al permitir la recopilación de datos críticos y avanzar en la comprensión y el tratamiento de estas patologías. Entre los beneficios que aportan los registros de EERR, destaca la posibilidad de realizar estimaciones de la efectividad en una variedad de escenarios clínicos diferentes, la capacidad de comparación con múltiples alternativas terapéuticas, la estimación de los riesgos y beneficios a más largo plazo, la obtención de resultados clínicos en una población diversa y la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica³¹. En general, los registros se utilizan para estudios prospectivos, de cohortes de pacientes que presentan una patología en particular o están recibiendo un tratamiento concreto. Estos registros pueden utilizarse para muchos fines, como mejorar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, y supervisar o evaluar la seguridad de un fármaco³¹.

A nivel europeo, existe la Plataforma Europea sobre Registro de Enfermedades Raras, cuyo principal objetivo es hacer frente a la enorme fragmentación de los datos de pacientes de EERR contenidos en cientos de registros en toda Europa. La Plataforma permite que los datos de los registros de EERR sean fáciles de buscar y encontrar, aumentando así la visibilidad de cada registro, maximizando el valor de la información y permitiendo un uso extendido y la reutilización de los datos. La Infraestructura Europea de Registros de EERR (ERDRI) respalda los registros existentes y la creación de nuevos registros, y permite buscar y encontrar los datos de los registros de enfermedades raras mediante un directorio europeo de registros (ERDRI.dor), un repositorio central de metadatos (ERDRI.mdr) una herramienta de seudonimización (ERDRI.spider) y un agente de búsqueda (ERDRI.sebro)³². Por su parte, la Plataforma EU EERR establece estándares a nivel de la UE para la recopilación e intercambio de datos de EERR y brinda capacitación sobre el uso de las herramientas y servicios ofrecidos³².

Por otro lado, según Orphanet, en abril de 2023, había un total de 827 registros para más de 985 EERR en Europa, de los cuales 550 (67%) eran a nivel nacional, 91 (11%) a nivel regional, 91 (11%) a nivel europeo y 95 (12%) a nivel global. En España, se han identificado un total de 56 registros, lo que nos sitúa en la quinta posición, tras Alemania (171), Francia (117), Italia (96) y Reino Unido (62) (Figura 7)³³.

Figura 7. Número de registros y bases de datos de EERR recopilados por Orphanet, por país



Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

Por otra parte, la Comisión Europea aprobó en 2014 la Directiva 2011/24/UE relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza, poniendo de relieve la importancia de la creación de Redes Europeas de Referencia (RER) y fijando los criterios para la creación y evaluación de dichas redes, con el fin de facilitar el intercambio de información y experiencias entre ellas³⁴. Las RER tienen por objeto abordar enfermedades o afecciones raras o complejas, que requieren un tratamiento muy especializado y una concentración de conocimientos y recursos. Estas redes contribuyen a facilitar asistencia sanitaria asequible, de calidad y con una buena relación coste-eficacia, a los pacientes cuyas dolencias requieren una particular concentración de recursos o conocimientos especializados³⁵. Este sistema comenzó su actividad en 2017, englobando 24 redes temáticas (17 de ellas cuentan con contribución española) y con la participación de 300 hospitales y 900 centros asistenciales de 26 países, permitiendo el acceso de los profesionales sanitarios al conocimiento teórico y práctico consolidado sobre EERR, que de otra manera se encontraría fragmentado en distintos países¹⁹.

→ Proceso regulatorio en otros países del entorno

Además de las legislaciones y estrategias marcadas a nivel europeo por la UE, diferentes países de nuestro entorno han aprobado normas específicas que afectan a los MMHH en cada uno de ellos, ya sea con procesos de evaluación diferentes, condiciones más laxas sobre la efectividad de los medicamentos a evaluar o mayor rapidez de entrada en el mercado.



Inglaterra

En Inglaterra, la comercialización de MMHH depende de la autorización de comercialización concedida por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios que es la autoridad competente que regula las autorizaciones de comercialización en el país y la responsable de revisar las solicitudes para la designación de huérfanos³⁶. A diferencia del procedimiento de la UE, no es posible obtener una designación huérfana anticipada³⁷. Para que un medicamento sea catalogado como huérfano, deben cumplirse las siguientes condiciones³⁶:

- Debe estar destinado al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante.
- La prevalencia de la enfermedad en Gran Bretaña no debe ser superior a 5 de cada 10.000 habitantes, o debe ser improbable que la comercialización del medicamento genere beneficios suficientes para justificar la inversión necesaria para su desarrollo.
- No puede existir en Gran Bretaña ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad de que se trate o, si existe tal método, el medicamento debe suponer un beneficio significativo para las personas afectadas por la enfermedad.

Al concederse una autorización de comercialización con estatus de huérfano, el medicamento se beneficiará de hasta 10 años de exclusividad en el mercado. Esta exclusividad puede rebajarse hasta los 6 años si las autoridades inglesas lo solicitan. De igual manera, ofrecen reembolsos totales o parciales de las tarifas de autorización de comercialización para fomentar el desarrollo de medicamentos en EERR, así como una exención de las tasas de asesoramiento científico para PYMEs con sede en UK³⁶.

A la hora de evaluar tecnologías especializadas, la agencia de evaluación británica (*National Institute for Health and Care Excellence* o NICE) puede apartarse de su metodología estándar y aplicar un método de evaluación diferente al del resto de medicamentos, como la evaluación de tecnologías altamente especializadas, a la que se pueden acoger los medicamentos indicados para EERR y muy específicas. Este proceso de evaluación solo está disponible para los medicamentos que cumplan las siguientes condiciones³⁸:

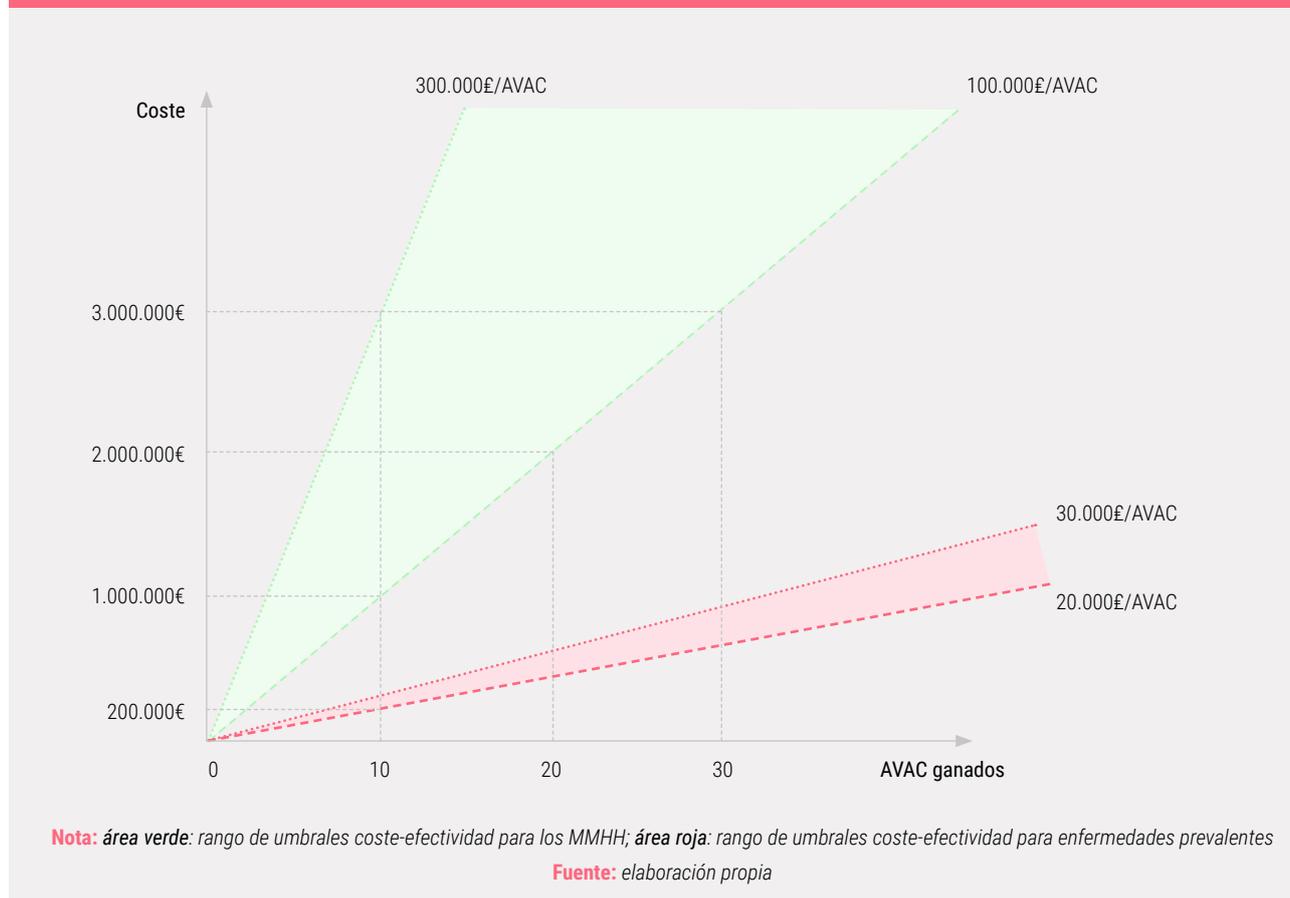
Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

- El grupo de pacientes objetivo es distinto por razones clínicas o suficientemente pequeño como para que el tratamiento se concentre en unos pocos centros del SNS inglés
- La enfermedad es crónica y altamente discapacitante
- El medicamento tiene potencial para ser usado durante toda la vida del paciente

Los criterios de la toma de decisión no se basan en los criterios de efectividad y eficiencia que se tienen en cuenta en el proceso estándar de evaluación, sino que se consideran adicionalmente otros criterios, como la morbilidad de la enfermedad, la naturaleza de las opciones de tratamiento disponibles y la magnitud global de los beneficios para la salud de los pacientes, entre otras³⁹.

Por otro lado, el NICE recomienda la financiación (o no) de un medicamento en función de su ratio coste-efectividad. Esta medida es la razón que resulta de dividir la diferencia de costes entre el nuevo medicamento y su alternativa disponible por la diferencia entre la efectividad clínica de ambos medicamentos⁴⁰. Por otra parte, el umbral coste-efectividad consiste en fijar un ratio coste-efectividad máximo de disponibilidad a pagar, es decir, más allá de este valor el financiador no está dispuesto a pagar esa cantidad. En este sentido, a la hora de tomar una decisión sobre su coste-efectividad, el NICE considera un umbral estándar aproximado de 20.000-30.000 libras (24.000-36.000€) por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) ganado para recomendar la financiación de cualquier terapia. En el caso de las tecnologías altamente especializadas, permite ampliar el límite superior del umbral en función del impacto de la terapia en la vida del paciente, oscilando desde 100.000 libras (aprox 120.000€) por AVAC al año para tratamientos que proporcionan menos de 10 AVAC adicionales al paciente, hasta un máximo de 300.000 libras para tratamientos que brindan más de 30 AVAC adicionales durante toda la vida (Figura 8)⁴¹⁻⁴³.

Figura 8. Umbrales coste-efectividad para MMHH y enfermedades prevalentes en Inglaterra



Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos



Escocia

La agencia de evaluación escocesa (*Scottish Medicines Consortium* o SMC) dispone de un mecanismo de acceso temprano para aquellas enfermedades denominadas "ultra-raras". Para que un medicamento sea aprobado por dicho proceso debe cumplir las siguientes condiciones⁴⁴:

- Prevalencia menor de 1/50.000 personas en Escocia
- Autorización de comercialización huérfana por parte del órgano regulador de Gran Bretaña
- Estar dirigido a una enfermedad crónica y gravemente discapacitante
- Estar dirigido a una enfermedad que requiere un tratamiento altamente especializado

Para la evaluación de este tipo de terapias, el SMC permite a las empresas que presenten una información preliminar después de haber obtenido la autorización de comercialización como MMHH. Una vez recibida la información, el SMC realiza una evaluación inicial de la eficacia clínica y económica de la terapia. El SMC utiliza un marco amplio para evaluar los MMHH, teniendo en cuenta los siguientes criterios⁴⁴:

- Naturaleza de la enfermedad
- Impacto del medicamento
- Relación calidad-precio
- Impacto de la tecnología más allá de los beneficios sanitarios directos
- Costes para el SNS y los servicios sociales

Esta autorización tiene una vigencia de tres años mientras se recopila más información sobre la práctica clínica real en Escocia. Tras ese periodo, la empresa debe presentar la evidencia mostrada por el medicamento para que la terapia sea revaluada con vistas a incluirse como uso rutinario en el NHS⁴⁴.

Al igual que ocurre con Inglaterra, Escocia utiliza umbrales de coste-efectividad diferentes, denominados en este caso modificadores, para tomar la decisión de financiación. Algunos de estos modificadores se aplican ante la ausencia de otras opciones terapéuticas de beneficio probado para la enfermedad en cuestión o la evidencia de que un subgrupo de pacientes puede obtener un beneficio específico o adicional y que el medicamento en cuestión puede, en la práctica, dirigirse a este subgrupo⁴⁵.



Francia

En el año 2021, Francia reformó su sistema de autorización temporal de utilización (ATU) por un nuevo sistema de acceso anticipado, con el objetivo de simplificar y armonizar los procedimientos, garantizar el acceso y la atención inmediata a los pacientes y al mismo tiempo garantizar la sostenibilidad financiera del sistema. Esta reforma puso en marcha dos nuevos mecanismos de acceso y cobertura del seguro médico que pueden aplicarse a los MMHH⁴⁶:

- "Acceso temprano" que se dirige a medicamentos que responden a una necesidad terapéutica no cubierta, que pueden ser innovadores y para los cuales el laboratorio se compromete a presentar una autorización de comercialización o una solicitud de reembolso.
- "Acceso compasivo" que se dirige a medicamentos que no son necesariamente innovadores, que inicialmente no están destinados a obtener una autorización de comercialización, pero que responden satisfactoriamente a una necesidad terapéutica no satisfecha.

Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

El nuevo sistema de “acceso temprano” se utiliza principalmente para medicamentos innovadores y las solicitudes para esta vía deberán realizarse a la Alta Autoridad Sanitaria (*Haute Autorité de Santé* o HAS), que tiene tres meses para comunicar su decisión y el fabricante también debe aceptar que el producto esté disponible en los dos meses siguientes a la autorización. Una de las ventajas de este sistema es que los datos clínicos de este tipo de evaluación deben recogerse mediante un proceso estandarizado, por lo que es posible que HAS tenga en cuenta estos datos en la evaluación clínica y puede conducir a una revisión más rápida de la evaluación del medicamento y un tiempo más rápido para el reembolso⁴⁷.

Otro aspecto novedoso de esta reforma es la introducción de la presunción de innovación de los medicamentos respecto a su comparador. Por otro lado, el laboratorio puede fijar un precio libre para estos productos y si el precio final negociado es inferior al precio fijado durante el acceso temprano, los fabricantes deberán devolver la diferencia⁴⁷.

En el caso de “acceso compasivo”, el criterio que deben cumplir las terapias que quieran acceder mediante esta vía es la ausencia de investigación clínica comercial, es decir, que ningún laboratorio farmacéutico esté llevando a cabo ninguna investigación clínica con fines comerciales. En este caso, el laboratorio debe seguir un protocolo clínico establecido y recopilar datos durante el período requerido. El precio y el reembolso del medicamento en este tipo de acceso depende de si el producto se reembolsa o no en otra indicación. En caso afirmativo, el precio y reembolso del medicamento es el mismo que el fijado en la indicación reembolsada anteriormente. Por otro lado, si el producto no es reembolsado en otra indicación, el laboratorio es libre de fijar el precio⁴⁷.



Alemania

Alemania es un país particular, en el que los laboratorios pueden introducir un medicamento a cualquier precio inicial y los planes de seguros alemanes se lo reembolsan totalmente durante los primeros 7 meses⁴⁸ (hasta hace poco, era durante los primeros 12 meses⁴⁹). Después, se negocian los precios de reembolso y los acuerdos de financiación, en los que los resultados de la evaluación desempeñan un papel fundamental. Esta evaluación clasifica el beneficio adicional de un fármaco con respecto a su comparador en una escala de 6 niveles (Tabla 1)⁵⁰:

Tabla 1. Escala de medición del beneficio en Alemania

Tipo de beneficio	Definición
Beneficio adicional excepcional	Mejora sostenida y sustancial en el beneficio. Es un beneficio muy relevante que no se ha logrado previamente con el comparador apropiado, y que puede identificarse mediante la recuperación de la enfermedad, un aumento considerable de la esperanza de vida, el alivio a largo plazo de los síntomas graves o que la terapia evite de manera muy relevante efectos secundarios graves.
Beneficio adicional considerable	Mejora importante del beneficio. Es relevante para la terapia, no se logró previamente con el comparador apropiado, y puede identificarse en particular con la atenuación de los síntomas graves, una prolongación moderada de la vida, un "alivio" de la enfermedad perceptible por los pacientes o que la terapia evite de manera importantes efectos secundarios graves o de otro tipo.
Beneficio adicional menor	Mejora moderada o leve del beneficio. Es relevante para la terapia, no se logró previamente con los comparadores apropiados, y en particular puede identificarse como una reducción de los síntomas no graves de la enfermedad o que la nueva terapia evite determinados efectos secundarios.
Beneficio adicional no cuantificable	Cuando los datos científicos disponibles no permiten su cuantificación.
Sin beneficio adicional	No se ha demostrado ningún beneficio adicional.
Beneficio menor	Cuando el beneficio del medicamento evaluado es menor al del comparador.

Fuente: Elaboración propia a partir de OCDE (2018)⁵⁰

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

El país germano no cuenta con un proceso de evaluación diferenciado, sino que en el caso de los de los MMHH, la agencia evaluadora alemana (G-BA) les presupone un beneficio terapéutico adicional, teniendo en cuenta los datos aportados por la empresa farmacéutica para la autorización de comercialización, sin contemplar ningún comparador, siempre y cuando el gasto para el seguro obligatorio no supere los 50 millones de euros anuales (en la última reforma planteada por el gobierno alemán se ha expuesto que esta cifra baje hasta los 20 millones)⁵¹. Los fabricantes están exentos de presentar datos que respalden este beneficio, pero el G-BA evalúa la magnitud del beneficio para los pacientes, con el fin de crear una base para la negociación de precios. Si las ventas anuales superan dicho umbral, la empresa farmacéutica está obligada a presentar datos sobre el beneficio terapéutico adicional y tanto la evaluación como la negociación de precios de los MMHH sigue el mismo proceso que los medicamentos para enfermedades prevalentes



Italia

El país transalpino cuenta con varias medidas para favorecer la entrada de MMHH en el país. En primer lugar y para acelerar la disponibilidad de medicamentos huérfanos en el territorio, la Ley Balduzzi (Ley 189/2012) estableció que la empresa farmacéutica titular de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano puede presentar una solicitud de precio y reembolso a la agencia italiana del medicamento (AIFA) después de la opinión positiva del Comité de medicamentos de uso humano (CHMP, por sus siglas en inglés), es decir, antes de que la Comisión Europea emita la autorización de comercialización a nivel europeo. A su vez, dicha ley establece que la AIFA evaluará de forma prioritaria, a efectos de clasificación y reembolso por parte del Servicio Nacional de Salud, los medicamentos huérfanos y de excepcional importancia terapéutica para los que se haya presentado una solicitud. En este caso, el plazo de evaluación se reduce a 100 días⁵².

En Italia, un paciente que padece una enfermedad rara puede tener acceso a un medicamento huérfano a través de diversos instrumentos legislativos. El procedimiento de autorización centralizado a través de la EMA representa la principal regla de acceso. Sin embargo, en ausencia de autorización de comercialización de un medicamento huérfano indicado para una enfermedad rara, un paciente que padece una enfermedad rara puede acceder al medicamento a través de uno de los siguientes procedimientos^{52,53}:

- Acceso temprano basado en cohortes de pacientes y uso no autorizado. La Ley 648/1996 permite el uso de un medicamento a nivel nacional para enfermedades sin alternativas válidas (o con problemas de acceso) o que son menos costosos que las terapias disponibles (problemas económicos). Las partes interesadas (asociaciones de pacientes, sociedades científicas, organizaciones de atención médica, médicos, etc.), con excepción de la industria, pueden solicitarlo. En principio, las regiones italianas deberían enviar trimestralmente a la AIFA un informe sobre el impacto clínico y económico de los medicamentos incluidos en esta lista, aunque en realidad, no se recopilan datos de forma sistemática ni están disponibles públicamente.
- Prescripción del medicamento al paciente de manera individual y no en cohortes (regulado por la Ley 94/1998).
- Fondo AIFA 5%. Regulado por la Ley 326/2003, el fondo cubre medicamentos huérfanos y medicamentos en desarrollo para enfermedades raras y graves, aún no aprobados. El fondo está gestionado por AIFA y es financiado mediante un impuesto del 5% sobre los gastos comerciales pagado por todas las empresas farmacéuticas. En el año 2021 este fondo atendió 1.805 peticiones y supuso un gasto total de 81,2 millones de euros.
- Uso compasivo. Regulado por el Decreto Ministerial 5/8/2013, el uso compasivo cubre medicamentos/indicaciones para los que no existen alternativas terapéuticas válidas. Estos medicamentos/indicaciones pueden estar en desarrollo clínico o aprobados, pero aún no cubiertos por el Servicio Nacional de Salud italiano. Los medicamentos utilizados en programas de uso compasivo están totalmente cubiertos por las empresas farmacéuticas.

Por otro lado, a la hora de realizar la evaluación clínica del medicamento, las autoridades italianas cuentan con un algoritmo para medir la “innovación” del medicamento basado en las necesidades no cubiertas de la patología, el valor terapéutico añadido del fármaco frente a sus comparadores y la calidad de la evidencia demostrada por el medicamento a evaluar. En el caso de los MMHH, el Comité Científico Técnico tiene en cuenta la dificultad para realizar ensayos clínicos en estas patologías y no flexible con la calidad de la evidencia exigida a la hora de evaluar estas terapias (Figura 9)⁵⁴.



3.3. Marco regulatorio de los MMHH en España

En España no existe una regulación específica para los medicamentos huérfanos, aunque sí se han realizado avances en algunos aspectos. En primer lugar, como ya se ha comentado en el capítulo anterior, el artículo 92 del RD-legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios establece que la inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita teniendo en cuenta diferentes criterios, siendo uno de ellos las necesidades específicas de ciertos colectivos que, en este caso, podrían ser los pacientes que con EERR⁵⁵.

Por otra parte, el acceso a medicamentos fuera de los procedimientos convencionales de precio y reembolso viene determinado por el RD 1015/2009 en el que se engloban en tres tipos de usos especiales: uso compasivo, *off-label* y medicamentos extranjeros.

El uso compasivo de los medicamentos abarca la utilización de medicamentos en investigación que aún no hayan sido autorizados en pacientes con enfermedades crónicas o gravemente debilitantes con riesgo de muerte y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Existen dos procedimientos por los cuales se puede solicitar acceso a medicamentos en investigación para uso compasivo⁵⁶:

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

- a) Autorización de acceso individualizado. Mediante este procedimiento, el centro hospitalario, previo visto bueno de su dirección, solicita permiso a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para usar el medicamento en un paciente o paciente concretos.
- b) Autorizaciones temporales de utilización. La AEMPS puede dictar una resolución de autorización temporal del uso de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico si prevé que su utilización en un grupo significativo de pacientes. Esto elimina la necesidad de solicitar autorización de uso de manera individual para cada paciente o grupos de pacientes.

Este tipo de autorización solamente se puede conceder a aquellos medicamentos en fases avanzadas de investigación clínica (con vistas a solicitar una autorización de comercialización) o aquellos que ya hayan solicitado permiso de comercialización⁵⁶.

Los usos *off-label* o fuera de etiqueta, *“tendrán carácter excepcional y situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario”*. El uso de medicamentos *off label* debe ser autorizado por los órganos competentes de los servicios de salud de las CCAA⁵⁶.

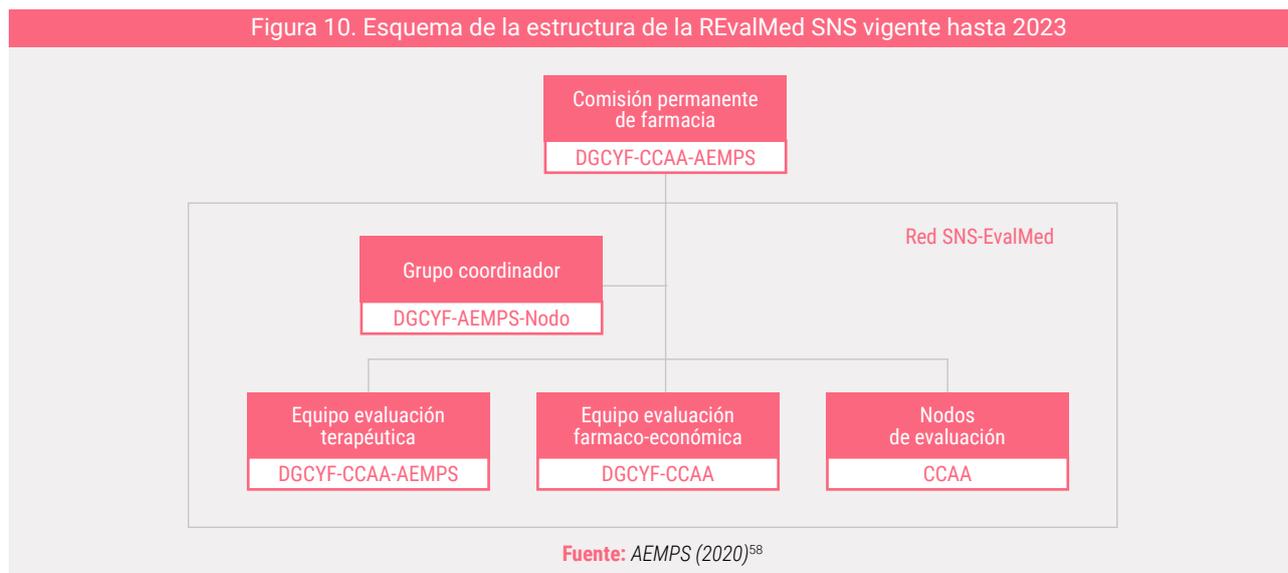
Además de los anteriores, el RD 1015/2009 permite el uso de medicamentos no autorizados en España, pero autorizados en otros países en el caso de que se cumplan las siguientes condiciones:

- a) Que no se encuentre el medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente
- b) Que no exista en España medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente

En cuanto a la evaluación de medicamentos, en el año 2013 se introdujeron los Informes de Posicionamiento Terapéutico, cuyo objetivo era aumentar la coherencia, eficiencia, integración y continuidad de las diferentes evaluaciones de un mismo medicamento, garantizando la independencia y contribuyendo al uso racional de los medicamentos y a la equidad en el acceso de los pacientes⁵⁷.

Posteriormente, en 2020 el Ministerio de Sanidad publicó el Plan para la Consolidación de los IPT en el SNS, cuyo objetivo principal era establecer el IPT como el instrumento de referencia para el posicionamiento, y se estableció la introducción de la evaluación económica en dichos informes. Entre las líneas de actuación de este plan, destaca la creación de la red de evaluación de medicamentos, denominada REvalMed formada por un grupo de evaluación terapéutica, un grupo de evaluación económica y siete nodos de evaluación (uno de ellos enfocado a las EERR no oncológicas), que actuaban como revisores designados por las Comunidades Autónomas (Figura 10)⁵⁸.

Figura 10. Esquema de la estructura de la REvalMed SNS vigente hasta 2023



Sin embargo, en el año 2023 la Audiencia Nacional anuló, por defectos jurídico-legales, el mencionado Plan para la Consolidación⁵⁹, lo que ha obligado a la AEMPS a cambiar la estructura y el formato de los IPT, adaptándolos a lo dispuesto en la sentencia de la Audiencia Nacional, volviendo al formato fijado en el año 2013⁶⁰.

En cuanto al precio y reembolso de los MMHH, la resolución del 2 de junio de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, establece que los medicamentos catalogados como huérfanos están exentos de integrarse en el Sistema de Precios de Referencia¹, con el objetivo de favorecer el interés económico de las empresas para comercializar sus productos en el país, así como evitar desabastecimientos en algunos medicamentos dirigidos a EERR⁶¹. Por otra parte, a partir del Real Decreto Ley 8/2010 por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, todos los medicamentos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud a través de los servicios de farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria, se aplicará una deducción del 7,5 % sobre el precio de compra, que será del 4% en el caso de los MMHH⁶².

Por otro lado, la orden SSI/2065/2014 concretó por primera vez en la Cartera Común de Servicios Asistenciales del SNS el cribado neonatal para un conjunto de siete enfermedades endocrino-metabólicas: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria., fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I), y anemia falciforme⁶³.

Para finalizar, cabe destacar la importancia creciente que tiene y va a tener en el futuro, el uso de la tecnología del dato y la inteligencia artificial en el contexto sanitario y especialmente en el de las EERR. En España, el Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital lanzó la denominada Estrategia Nacional de Inteligencia Artificial (IA), en el que se incluían los siguientes objetivos estratégicos⁶⁴:

- Impulso a la investigación científica y al desarrollo tecnológico
- Promoción del desarrollo de talentos y capacidades digitales
- Desarrollo de plataformas de datos e infraestructuras tecnológicas que den soporte a la IA
- Integración de la IA en las cadenas de valor

¹ El Sistema de Precios de Referencia se basa en la fijación del precio máximo al que se financia cada presentación de medicamento, con un sistema de revisión anual que puede suponer una bajada de precio obligatoria

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

- Potenciación del uso de IA en la administración pública
- Establecimiento de un marco ético y normativo que refuerce la protección de los derechos individuales, a efectos de garantizar la inclusión y el bienestar social

→ Estrategias sobre EERR

España cuenta con una Estrategia Nacional de EERR y diversas estrategias autonómicas dirigidas a mejorar la prevención, diagnóstico y atención de las personas que padecen este tipo de enfermedades.

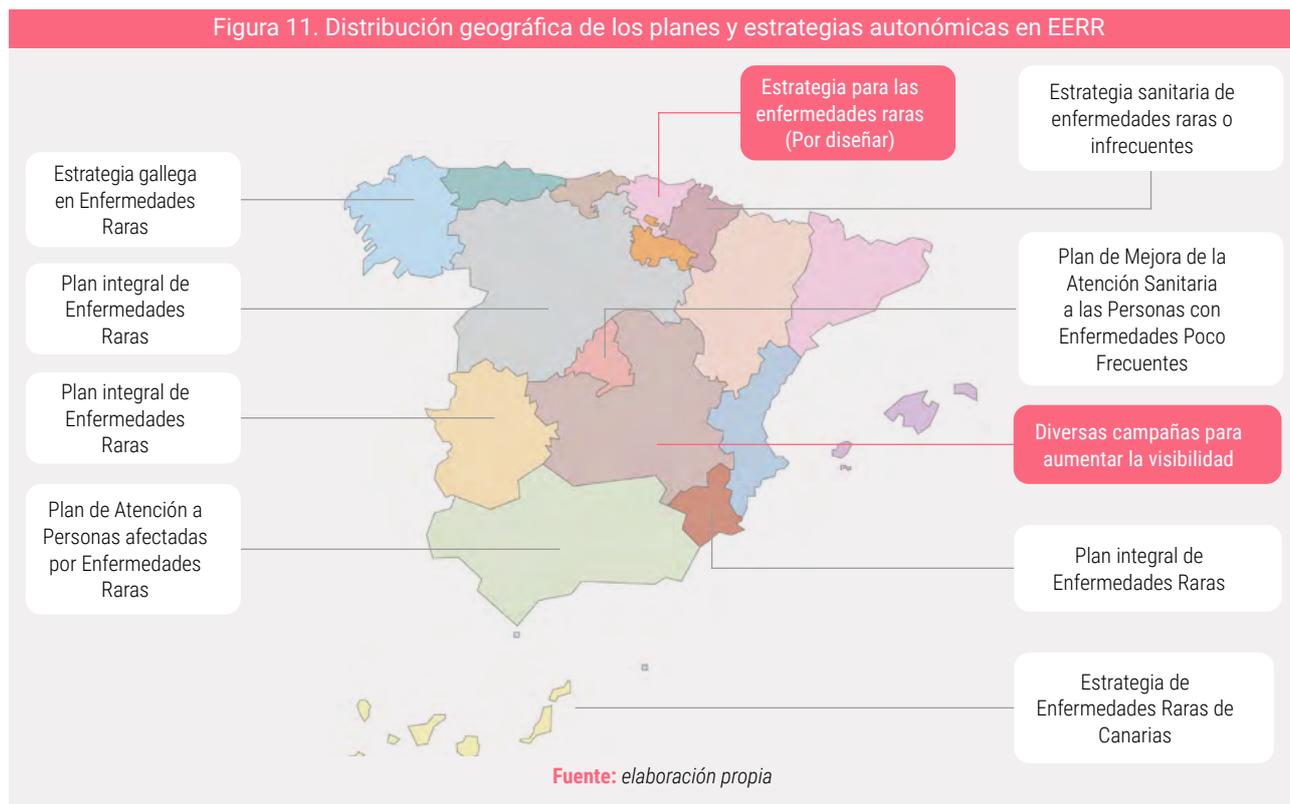
Estrategia nacional

En el año 2009, el Consejo Interterritorial del SNS aprobó la Estrategia Nacional en Enfermedades Raras, con la que se pretendía mejorar la asistencia y tratamiento de estas enfermedades. Para reevaluar los resultados obtenidos y ajustarse a las nuevas realidades, en 2014 se realizó una actualización de la Estrategia, en la que se detallaban las 7 líneas estratégicas⁶⁵:

1. Información sobre las enfermedades raras. Se incide en la importancia de proporcionar información precisa tanto a los profesionales, como a pacientes y familiares, para mejorar el diagnóstico y la atención sociosanitaria. También se recalca la importancia de los registros como herramienta fundamental en el caso de las EERR, debido a su baja frecuencia, alta dispersión y grado de desconocimiento. El mayor hito es la creación de la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras, dependiente del Instituto Carlos III, que sirvió como base a la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR) encargada, junto a las CCAA, de realizar el Registro Estatal de Enfermedades Raras⁶⁶.
2. Prevención y detección precoz. Se remarca la importancia de la prevención, señalando al diagnóstico genético y a los programas de cribado neonatal como primera línea para un diagnóstico rápido.
3. Atención sanitaria. Se hace hincapié en la rehabilitación en pacientes con EERR y en disponer de Centros de Servicios y Unidades de Referencia (CSUR).
4. Terapias. Se hace referencia a la evolución de las terapias avanzadas, sobre todo en el plano genético y el uso *off-label* de las alternativas terapéuticas.
5. Atención sociosanitaria. Se contemplan medidas para mejorar la atención sociosanitaria, con el ejemplo del Sistema Público de Equiparación de Oportunidades para las Personas con Discapacidad.
6. Investigación. Se destaca la importancia de la fluidez de la información entre las distintas redes investigadoras, tanto a nivel nacional como europeo.
7. Formación. Se resalta la importancia del abordaje de las EERR en el proceso formativo, tanto de Atención Primaria como Hospitalaria, siendo quizás en Atención Primaria el ámbito en el que se precisa una mayor dedicación.

Además de esta Estrategia Nacional, diversas Comunidades Autónomas han elaborado planes y estrategias autonómicas específicas para su región, algunos de ellos con áreas/líneas estratégicas similares a los de la Estrategia Nacional, mientras que otras han incorporado medidas específicas para abordar las EERR en su territorio (Figura 11).

Figura 11. Distribución geográfica de los planes y estrategias autonómicas en EERR



Andalucía

La Junta de Andalucía lanzó en el año 2008 el Plan de Atención a las Personas Afectadas por Enfermedades Raras 2008-2012, con la definición 5 objetivos específicos y 33 acciones para la alcanzar dichos objetivos⁶⁷:

- Aumentar el conocimiento epidemiológico sobre las EERR
 - Disponer de un Registro Clínico-Epidemiológico de ER vinculado a las unidades y servicios asistenciales, que sea compatible con los sistemas de información corporativos
 - Contribuir a impulsar la actividad investigadora en relación con las EERR
 - Contar con una página web de EERR dentro del Portal de Salud con la orientación y contenidos definidos en este plan
- Mejorar el acceso de las personas afectadas a una atención y cuidados seguros y de calidad
 - Elaborar un catálogo de recursos sanitarios para las EERR con indicación de los centros de referencia designados y acreditados
 - Contar con un manual de atención sociosanitario, donde se definan las actividades de la Red de Trabajo Social y su coordinación con otras Consejerías y servicios sociales
 - Se identificarán para la CCAA los potenciales centros de referencia para las EERR, procediendo a su designación y acreditación conforme a la normativa nacional y autonómica al respecto
 - Creación del Observatorio de Medicamentos y productos sanitarios necesarios para el tratamiento de las ER
 - Puesta en marcha de la Comisión Asesora de Expertos en el tratamiento de EERR y MMHH

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

- Mejorar la gestión del conocimiento en enfermedades raras, la formación de los y las profesionales y fomentar la investigación
 - Definición de la estrategia formativa en EERR, de manera conjunta con el Plan de Genética y en relación con las actividades del CIBERER
 - Impulsar proyectos de investigación de ámbito nacional e internacional en EERR donde participen profesionales de Andalucía
 - Contar con proyectos conjuntos desde el Sistema Sanitario Público de Andalucía y FEDER para la evaluación de la calidad de vida y satisfacción con la atención sanitaria recibida
- Desarrollar información actualizada sobre enfermedades raras de interés para las personas afectadas, profesionales de la Salud y sociedad en general
 - Definición de un plan de elaboración de guías de atención a las EERR
 - Contabilización de guías generales por grupos de enfermedades y de guías específicas que han sido realizadas conforme al plan de elaboración
- Reconocer la especificidad de las enfermedades raras y abordarlas en su conjunto desde el sistema sanitario con una estrategia global, contando con la participación de las asociaciones de personas afectadas
 - Cada EERR que sea abordada mediante una Guía de Atención Específica, recogerá sus características evolutivas y su posible impacto sobre la funcionalidad de la persona afectada
 - Analizar las necesidades de éstos y de otros productos que se requieran para el mejor tratamiento de las EERR y la búsqueda de alternativas para garantizar el acceso a los mismos en condiciones de equidad
 - Analizar los procedimientos y la cuantía de la ayuda por traslado para recibir atención sanitaria en los centros de referencia, cuando éstos se encuentren fuera de la localidad de residencia



Extremadura

Extremadura fue la región pionera en aprobar un documento enfocado en las EERR, con la publicación en el año 2004 del Libro de Enfermedades Raras en Extremadura⁶⁸. Asimismo, en 2010 aprobó el Plan Integral de Enfermedades Raras en Extremadura y la actualización de dicho plan en 2019^{69,70}. En este último plan se detallan 16 objetivos propuestos, organizados en 8 áreas de intervención y 77 líneas de actuación (Tabla 2)⁷⁰.

Tabla 2. Áreas de intervención y objetivos específicos del PIER en Extremadura

Área de información sobre las EERR	
Objetivo 1.	Proporcionar información sobre EERR y recursos disponibles a personas afectadas y familiares, a profesionales de los diferentes ámbitos implicados, y a la población general.
Objetivo 2.	Potenciar la coordinación entre los distintos niveles de atención a nivel autonómico, estatal e internacional para informar sobre los recursos disponibles en EERR.
Área de prevención primaria y detección precoz	
Objetivo 3.	Desarrollar estrategias de prevención primaria dirigidas a reducir la incidencia de EERR.
Objetivo 4.	Detectar precozmente los casos de EERR, con criterios de equidad y accesibilidad.
Área de sistemas de información	
Objetivo 5.	Incrementar el conocimiento epidemiológico sobre las EERR en Extremadura.
Área de atención sanitaria integral	
Objetivo 6.	Garantizar la asistencia sanitaria de las personas con EERR favoreciendo la continuidad en la atención y la accesibilidad a los recursos necesarios.
Objetivo 7.	Estructurar una red integrada que permita extender la atención específica a las EERR en la CCAA de Extremadura.
Objetivo 8.	Potenciar la humanización en la asistencia sanitaria integral a pacientes con EERR y familiares.
Área de tratamientos	
Objetivo 9.	Garantizar la accesibilidad en tiempo y forma de los medicamentos huérfanos necesarios para el tratamiento de las EERR en todo el territorio nacional, así como productos sanitarios, coadyuvantes, material de cura, dispositivos médicos y productos dietoterapéuticos a las personas afectadas por una EERR.
Objetivo 10.	Potenciar la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos y tratamientos de alta complejidad.
Área de atención integral. Ámbito educativo y social	
Objetivo 11.	Facilitar, agilizar y normalizar el proceso de escolarización del alumnado con EERR.
Objetivo 12.	Informar, formar y sensibilizar a la comunidad educativa sobre las EERR al objeto de acercar la problemática de estas al contexto educativo y lograr la inclusión de menores con EERR durante la etapa escolar y su normalización social, incorporando nuevos conocimientos y replanteando creencias y miedos.
Objetivo 13.	Mejorar la accesibilidad en los procesos de reconocimiento del grado de discapacidad y de dependencia en los casos de personas afectadas por EERR.
Objetivo 14.	Mejorar la cobertura de servicios orientados a la integración en la comunidad, al aumento de la autonomía personal y el soporte de la red familiar y social de personas afectadas por EERR en situación de dependencia.
Área de formación	
Objetivo 15.	Impulsar la formación en EERR de profesionales y personas implicadas en la atención de estas.
Área de investigación	
Objetivo 16.	Impulsar y difundir la investigación sobre EERR.

Nota: EERR: enfermedades raras

Fuente: Junta de Extremadura (2019)⁷⁰



En el año 2021, las autoridades sanitarias canarias publicaron la Estrategia de Enfermedades Raras de Canarias 2022-2026, con el objetivo de garantizar el abordaje integral de las personas con diagnóstico o sospecha de padecer enfermedad rara, permitiendo el acceso en condiciones de equidad a una atención coordinada que favorezca el diagnóstico precoz, así como la disponibilidad de los tratamientos dentro de la comunidad autónoma.

Para alcanzar este objetivo, la estrategia se articula en 7 líneas estratégicas que se desarrollan en 16 proyectos (Figura 12)⁷¹.

Figura 12. Líneas estratégicas y proyectos de la Estrategia de Enfermedades Raras de Canarias





Castilla y León

En este año 2023, la Junta de Comunidades de Castilla y León ha publicado su Plan Integral de Enfermedades Raras, que tiene como principal objetivo promover el desarrollo de un modelo coordinado de atención integral que garantice el acceso en tiempo y forma, en condiciones de equidad, a las personas con EERR y sin diagnóstico y sus familias, mediante una gestión eficaz, efectiva y eficiente de los recursos, para reducir la morbimortalidad y dar cobertura a las necesidades específicas para la mejora de su calidad de vida.

Para ello, este plan cuenta con 7 líneas estratégicas que engloban 25 proyectos y 71 acciones diferentes. Una versión resumida de estas líneas estratégicas se recoge en la Figura 13⁷².

Figura 13. Resumen de las líneas estratégicas marcadas en el Plan Integral de EERR de Castilla y León



Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos



Galicia

En los últimos años, Galicia también ha publicado un plan específico para EERR, la Estrategia Gallega de Enfermedades Raras, con el objetivo de establecer un nuevo modelo asistencial para las EERR, optimizado y basado en criterios homogéneos para garantizar un plazo de diagnóstico más reducido, menor variabilidad en el manejo del/a paciente y una gestión más ágil, coordinada y eficiente. En la Figura 14 se expone un resumen de los ejes estratégicos y los objetivos a cumplir en cada eje recogidos en la mencionada estrategia⁷³.

Figura 14. Resumen de los ejes estratégicos y objetivos incluidos en la Estrategia Gallega de Enfermedades Raras

1

Desarrollo del Registro Gallego de Enfermedades Raras

Objetivos: normalizar y registrar la información relacionada con las EERR en Galicia, proporcionando datos epidemiológicos sobre su incidencia y prevalencia, así como de sus factores determinantes asociados

2

Refuerzo de la prevención primaria y secundaria

Objetivos: garantizar la prevención primaria y secundaria de las EERR priorizando el evitar la transmisión de enfermedades hereditarias de progenitores a descendientes, mediante técnicas de reproducción humana asistida, ofrecerles al 100% de los neonatos el acceso a la realización de las pruebas de cribado incluidas en el programa y reducir el tiempo de diagnóstico, entre otros

3

Normalización de la asistencia sanitaria

Objetivos: definir el nuevo modelo asistencial, para salvar la dificultad para identificar la sospecha inicial de una posible patología, la fragmentación del conocimiento y la frecuente ineficiencia de las pruebas realizadas y organizar la asistencia poniendo en marcha un nuevo modelo asistencial del paciente con EERR

4

Mejora del acceso a las terapias farmacológicas y no farmacológicas

Objetivos: facilitar el acceso a los tratamientos necesarios a las personas afectadas por EERR, ya sea medicamentos huérfanos o convencionales, terapias avanzadas, fármacos en investigación, nutrición artificial o productos sanitarios

5

Impulso de la coordinación sociosanitaria y la participación ciudadana

Objetivos: optimizar la coordinación entre las actuaciones sanitarias y las sociales, lo que incluye la identificación y el desarrollo de todas las sinergias que contribuyan a aumentar la autonomía de los/las pacientes de EERR, paliar sus limitaciones o sufrimientos y facilitar su reinserción social

6

Fomento de la formación y divulgación entre profesionales, pacientes y ciudadanía

Objetivos: formar al personal sanitario y difundir entre sus profesionales el conocimiento relativo a las EERR, y formar e informar pacientes, familiares y cuidadores/as

7

Promoción de la investigación y de la obtención de resultados en salud

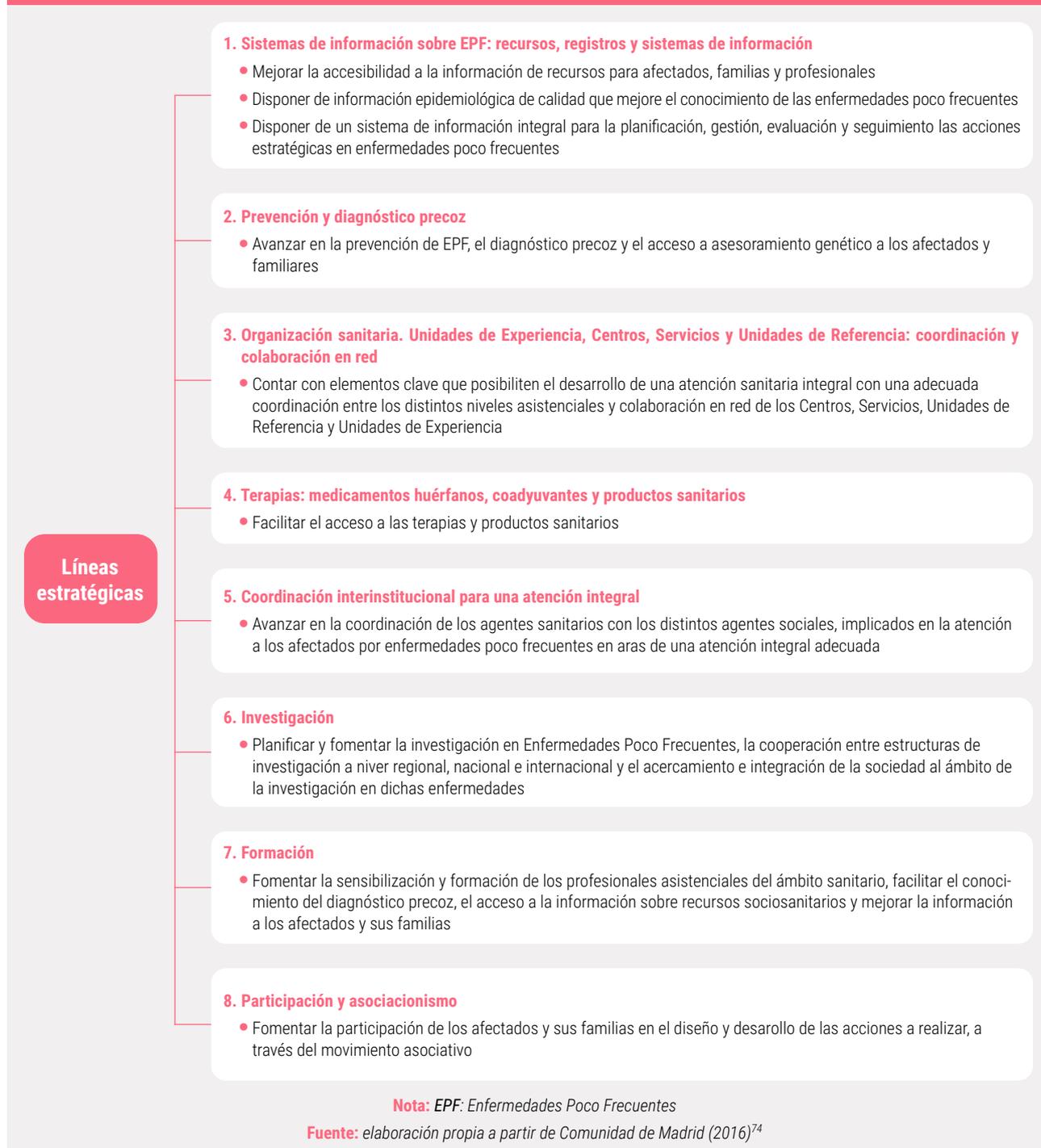
Objetivos: dinamizar la estructura de investigación e innovación del Sistema Público de Salud de Galicia para incrementar la participación y colaboración de los grupos gallegos de investigación sanitaria en líneas de I+D relativas a EERR, difundir los resultados de la investigación y orientar y unir esfuerzos para obtener resultados en salud

Fuente: elaboración propia a partir de Xunta de Galicia (2021)⁷³



La Comunidad de Madrid es otra de las CCAA que han realizado una estrategia específica para las EERR, con la publicación en el año 2016 del Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a Personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid. El plan tiene como objetivo general mejorar la atención a las personas con enfermedades poco frecuentes para contribuir a la disminución de la morbimortalidad y la mejora de su calidad de vida, a través de una atención sanitaria integral. Para ello, el plan plantea 8 líneas de estrategia con 10 objetivos específicos para cada línea en el que engloban 123 acciones (Figura 15)⁷⁴. Se espera que este plan, estipulado para el periodo 2016-2020, sea actualizado a lo largo de 2023⁷⁴.

Figura 15. Objetivos y líneas estratégicas marcados por el Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a Personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid, 2016-2020





Murcia

En el año 2018 la Región de Murcia publicó su Plan Integral de Enfermedades Raras que incluye un conjunto de medidas para avanzar en la satisfacción de las expectativas de las personas con una enfermedad rara, en mejorar el conocimiento, la atención, la coordinación y la investigación de las enfermedades raras. Este plan recoge más de 100 líneas de actuación para la consecución de 42 objetivos específicos (Figura 16)⁷⁵.

Figura 16. Resumen de las líneas estratégicas expuestas en el Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia

1

Epidemiología

Estas líneas estratégicas recoge 4 objetivos, relacionados con la mejora del SIER y la calidad de la información y el análisis epidemiológico de los tumores malignos raros y de la mortalidad por EERR. Para ello se exponen 15 líneas de actuación

2

Información

Garantizar el acceso a la información general sobre EERR y los recursos disponibles en la región en los ámbitos sanitario, educativo, laboral y social y aumentar la visibilidad de las EERR y el grado de sensibilización de la ciudadanía, son los dos objetivos marcados en esta línea estratégica para la cual se marcan 7 líneas de actuación

3

Prevención, detección precoz y diagnóstico

En esta línea se marcan 5 objetivos, que van desde reducir la incidencia de aquellas EERR susceptibles de beneficiarse de programas de prevención, mejorar los programas de cribado y diagnóstico prenatales y el asesoramiento genético, entre otros. Para conseguir estos objetivos se indican 18 líneas de actuación

4

Atención sanitaria

Los 4 objetivos de esta línea estratégica son: garantizar la mejor asistencia a las personas con EERR, establecer el modelo regional para la atención sanitaria de estos pacientes, asegurar la continuidad asistencial y garantizar el acceso a otros dispositivos de atención sanitaria. Para ello se indican 16 líneas de actuación

5

Recursos terapéuticos

Esta línea aúna 6 objetivos, que van desde facilitar el acceso a productos sanitarios, material de cura, dispositivos médicos y otros a las personas afectadas por una enfermedad rara, hasta potenciar el área de rehabilitación en la atención de estos pacientes, pasando por el fomento al acceso seguro de estos pacientes a terapias avanzadas

6

Educación

Los 5 objetivos de esta línea son: i) informar y sensibilizar a la comunidad educativa sobre EERR; ii) mejorar la información disponible en los centros educativos; iii) determinar lo más pronto posible las necesidades educativas de los alumnos con EERR; iv) ofrecer una educación adaptada; v) coordinar las actuaciones educativas, sanitarias y sociales del alumnado en el contexto escolar. Se exponen 24 líneas de actuación para conseguir estos objetivos

7

Servicios sociales

Estas líneas estratégicas recoge 8 objetivos entre los que se encuentran potenciar el acceso de los afectados a las EERR a los servicios sociales, mejorar las ayudas económicas para atender las necesidades socio-familiares o las ayudas individuales a los pacientes y promover el movimiento asociativo, entre otros. El número de líneas de actuación propuestas es de 28

8

Coordinación socio-sanitaria

Elaborar un protocolo de coordinación socio-sanitaria en la atención a las personas que padecen una enfermedad rara y sus familiares y mejorar la comunicación entre profesionales y favorecer el trabajo en red, son los dos objetivos marcados en esta línea estratégica. A su vez, se marcan 8 líneas de actuación

9

Formación

Los 3 objetivos de esta línea estratégica son: aumentar el conocimiento sobre las EERR en la formación de grado, profundizar en la noción y manejo de las EERR en la formación postgrado y fomentar la formación continuada. Se indican 23 líneas de actuación para alcanzar estos objetivos

10

Formación

Potenciar proyectos de investigación para mejorar el diagnóstico, potenciar la investigación en los tratamientos y desarrollar líneas de investigación en relación con la epidemiología de las EERR, son los 3 objetivos de esta línea. Para conseguir estos objetivos se indican 23 líneas de actuación

Nota: EERR: Enfermedades Raras; SIER: Sistema de Información de Enfermedades Raras

Fuente: elaboración propia a partir de Región de Murcia (2018)⁷⁵



Navarra

En el caso de la Comunidad Foral de Navarra, en el año 2017 se hizo público Estrategia Sanitaria de Enfermedades Raras o Infrecuentes cuyos objetivos son⁷⁶:

- Promover la prevención de EERR
- Promover la sospecha clínica y agilizar el diagnóstico
- Proporcionar una atención integral continuada y coordinada
- Incrementar la capacidad funcional y mejorar la accesibilidad a la asistencia rehabilitadora
- Activación, capacitación, empoderamiento y corresponsabilidad de pacientes y familias.
- Estimular la formación de los profesionales en materia de EERR
- Mejorar el Registro y la información sobre las EERR
- Fomentar la investigación en EERR

La falta de información disponible sobre los objetivos específicos y las medidas y acciones a realizar en la comunidad impide proporcionar información más detallada sobre dicha estrategia.

Otras acciones autonómicas

Por otra parte, otras CCAA han formalizado otro tipo de medidas que, aunque no pueden ser definidas como un plan o estrategia en EERR, suponen una atención específica para este tipo de patologías en sus territorios.

Por ejemplo, Castilla la Mancha ha realizado diversas campañas para aumentar la visibilidad de las EERR, a la vez que dispone de una página web con información relativa al cribado neonatal, los recursos sociales a los que pueden acceder los pacientes con EERR, registro de pacientes, formación y asociaciones de pacientes, entre otros⁷⁷.

En el País Vasco el Plan Estratégico 2023-2025 recoge en uno de sus objetivos el impulsar una asistencia centrada en las necesidades y expectativas de las pacientes a través de planes específicos entre los que se encuentra la creación de una estrategia para las enfermedades raras, aunque todavía está por diseñar⁷⁸.

→ Registros de EERR en España

España cuenta con diferentes redes y registros. Por un lado, el Registro de Pacientes de Enfermedades Raras, perteneciente al ISCIII, está coordinado y dirigido desde el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), que forma parte del CIBERER (Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras). Desde el punto de vista legal, este registro se sustenta en la orden SCO/1730/2005, donde se establecen los criterios de creación y funcionamiento, el lugar dónde debe estar depositada la custodia legal y la responsabilidad de este. Actualmente en el registro están inscritos más de 23.000 pacientes⁷⁹.

El registro de pacientes consta de dos pilares básicos. Por un lado, ofrece a los propios pacientes o tutores (en caso de niños y personas incapacitadas), la oportunidad de inscribirse de manera individual y motu proprio en este registro. Esta opción ofrece a los pacientes acceso a información específica de su enfermedad, así como a participar on-line en estudios sobre: uso de medicamentos, calidad de vida, análisis de la dependencia, uso de recursos sanitarios y donación de muestras al banco de muestras del IIER, entre otros⁷⁹. En segundo lugar, ofrece a los investigadores y profesionales sanitarios un lugar desde donde gestionar la enfermedad rara bajo

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

su interés científico. Esta gestión se realiza en colaboración con los administradores del sistema en el ISCIII-IIER y cuenta con las debidas garantías de confidencialidad y seguridad. Este registro tiene dos vías de entrada de datos diferentes:

- Registros de pacientes orientados a resultados: Datos facilitados por los propios pacientes (ver instrucciones en el botón de Registro y en el manual de usuario).
- Datos facilitados por profesionales participantes de redes de investigación y de sociedades médicas que mantienen convenio con el ISCIII.

Por otro lado, en 2015 se crea el Registro Estatal de Enfermedades Raras (REER), con 3 fines⁸⁰:

- Proporcionar información epidemiológica sobre las EERR, la incidencia y prevalencia de las mismas y sus factores determinantes asociados.
- Facilitar la información necesaria para orientar la planificación, gestión sanitaria y evaluación de las actividades preventivas y asistenciales del ámbito de las EERR.
- Proveer los indicadores básicos sobre enfermedades raras que permitan la comparación entre las Comunidades Autónomas y con otros países.

En el año 2022 el Ministerio de Sanidad publicó un informe de situación del REER en el que recoge los datos aportados por el 76% de las CCAA (Andalucía, Aragón, Islas Baleares, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Comunidad Foral de Navarra, País Vasco y La Rioja) y que engloba al 90% de la población española. Asimismo, incluye 22 patologías raras que afectan a 28.397 pacientes de las cuales 15.695 hombres y 12.702 mujeres (Tabla 3)⁸¹.

Tabla 3. Número de casos vivos a 1 de enero de 2020 según sexo

Nombre de la Enfermedad Rara	Hombre	Mujer	Total
Ataxia de Friedreich	300	352	652
Atrofia Muscular Espinal Proximal	278	240	518
Complejo Esclerosis Tuberosa	906	1.000	1.906
Displasia Renal	1.049	644	1.693
Distrofia Miotónica de Steinert	1.771	1.863	3.634
Enfermedad de Fabry	190	202	392
Enfermedad de Gaucher	116	94	210
Enfermedad de Huntington	715	884	1.599
Enfermedad de Niemann Pick	46	28	74
Enfermedad de Rendu Osler	574	833	1.407
Enfermedad de Wilson	492	401	893
Esclerosis Lateral Amiotrófica	1.193	895	2.088
Fenilcetonuria	627	774	1.401
Fibrosis Quística	1.587	1.559	3.146
Hemofilia A	2.760	418	3.178
Osteogénesis Imperfecta	568	626	1.194
Síndrome de Angelman	164	166	330
Síndrome de Beckwith Wiedemann	173	144	317
Síndrome de Goodpasture	171	18	389
Síndrome de Marfan	827	739	1.566
Síndrome de Prader Willi	426	407	833
Síndrome de X Frágil	762	215	977
Total general	15.695	12.702	28.397

Fuente: Ministerio de Sanidad (2022)⁸¹

Referencias bibliográficas

1. Novoa F, Cabello JF. Ética de la equidad y justicia en el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedades raras. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(4):527-32, doi: 10.1016/j.rmcl.2015.06.027.
2. Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled. Orphan Drug Act. Public law 97-414. 1983.
3. Food and Drug Administration. Small Business Assistance: Frequently Asked Questions for New Drug Product Exclusivity. FDA. 2018.
4. Maher PD, Haffner M. Orphan Drug Designation and Pharmacogenomics: Options and Opportunities. *BioDrugs*. 2006;20(2):71-9, doi: 10.2165/00063030-200620020-00001.
5. Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL, Visaria J. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):33, doi: 10.1186/1750-1172-3-33.
6. FDA. Developing Products for Rare Diseases & Conditions. FDA. [accedido 28 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>.
7. Nagaraja S, Balamuralidhara V, Jyothi M., Ragunandhan H. V. Orphan Drug Regulation In Japan and Australia. *Int J Res Pharm Sci*. 2020;11(2):1831-9, doi: 10.26452/ijrps.v11i2.2088.
8. Administration AGD of HTG. Orphan Drug designation eligibility criteria. Therapeutic Goods Administration (TGA). [accedido 29 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication/orphan-drug-designation-eligibility-criteria>.
9. Consejo Europeo, Parlamento Europeo. Reglamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos. 2000.
10. EMA - European Medicines Agency. The evaluation of medicines, step-by-step. European Medicines Agency. [accedido 30 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España. 2014.
12. Hernández García C. Enfermedades raras en España: aspectos regulatorios. Libro blanco de las enfermedades raras en España. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2018. p. 218.
13. European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
14. European Union. Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e9a9fff0-dbd9-11ea-adf7-01aa75ed71a1/language-en>.
15. EMA. Orphan incentives. European Medicines Agency. [accedido 1 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>.
16. Comisión Europea. Evaluación conjunta del Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, y del Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. 2020.
17. EMA. Orphan medicines figures 2000-2019. 2020.
18. EMA. Download medicine data. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>.
19. Web oficial de la Unión Europea. European Reference Networks. Salud Pública - European Commission. [accedido 15 octubre 2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ern_es.
20. Neez E, Gentilini A, Dutton R, Hutchings A. Estimated impact of EU Orphan Regulation on incentives for innovation. DOLON; 2020.
21. European Commission. A pharmaceutical strategy for Europe. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en.
22. Comunicación de la comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones Estrategia farmacéutica para Europa. 2020.

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

23. European Commission. Revisión de la legislación general farmacéutica de la Unión. European Commission - Have your say. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Revision-de-la-legislacion-general-farmacéutica-de-la-Unión_es.

24. Evaluation of the medicines for rare diseases and children legislation. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_en.

25. Comisión Europea. Propuesta de DIRECTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos para uso humano y por la que se derogan la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE. 2023.

26. Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2021 sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE (Texto pertinente a efectos del EEE). vol. 458. vol. 458. 2021.

27. Global Legal Insights. Pricing & Reimbursement Laws and Regulations | EU Health Technology Assessment Regulation | GLI. GLI - Global Legal Insights - International legal business solutions. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/01-eu-health-technology-assessment-regulation>.

28. Official Journal of the European Union. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (Text with EEA relevance). vol. 458. vol. 458. 2021.

29. Joint clinical assessment in the EU: Pan-European HTA for drugs and medical devices will become reality. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.xcenda.com/insights/htaq-spring-2022-joint-clinical-assessment-eu>.

30. Remap Consulting. What is the joint clinical assessment and what does it entail? [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://remapconsulting.com/hta/what-is-the-joint-clinical-assessment-and-what-does-it-entail/>.

31. García Lopez JL, del Llano JE, del Diego J, Recalde JM. Aportación de los «Real World Data» (RWD) a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes. Fundación Gaspar Casal; 2014.

32. European Platform on Rare Disease Registration. [accedido 29 septiembre 2023]. Disponible en: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>.

33. Orphanet. Rare Disease Registries, cohorts and databases. 2023.

34. Comisión Europea. Decisión de ejecución de la Comisión de 10.3.2014 por la que se fijan los criterios para la creación y evaluación de las redes europeas de referencia y de sus miembros, y se facilita el intercambio de información y conocimientos en materia de creación y evaluación de tales redes. 2014.

35. Ministerio de Sanidad. Asistencia Sanitaria Transfronteriza en la UE - Enfermedades Raras (incluidas y no incluidas en las redes europeas de referencia). [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/pnc/redes/home.htm>.

36. MHRA. Orphan medicinal products. GOV.UK. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/orphan-medicinal-products-in-great-britain>.

37. Graham L, Srinivasan R. Orphan Drugs in the EU/EEA and UK. J Kemp. 2023.

38. Global Legal Insights. Pricing & Reimbursement Laws and Regulations. United Kingdom. [accedido 21 julio 2021]. Disponible en: <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/united-kingdom>.

39. Montague R. The NICE HST process (2/3) – differences in assessment of cost-effectiveness between the HST and STA. Source Health Economics. [accedido 28 septiembre 2023]. Disponible en: <https://source-he.com/the-nice-hst-process-2-3-differences-in-assessment-of-cost-effectiveness-between-the-hst-and-sta/>.

40. Campillo-Artero C, Ortún V. El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo. Rev Esp Cardiol. 2016;69(4):370-3, doi: 10.1016/j.recio.2016.01.013.

41. Matar M, Tatham G, Calderwood S, Girn S. NICE's Highly Specialized Technologies. Simon-Kucher. [accedido 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.simon-kucher.com/en/blog/nices-highly-specialized-technologies>.

42. Genetic Alliance UK. Changes to the HST programme. [accedido 28 julio 2021]. Disponible en: <https://geneticalliance.org.uk/gauk-news/news/changes-to-the-hst-programme/>.

43. NICE. Consideration of the evidence. Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. [accedido 14 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst12/chapter/4-Consideration-of-the-evidence#applying-qaly-weighting-2>.

44. SMC. Guidance to Submitting Companies for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). Supplement for medicines for extremely rare conditions (ultra-orphan medicines). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6168/guidance-supplement-ultra-orphan.pdf>.

Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

45. SMC. SMC modifiers used in appraising new medicines. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3565/modifiers.pdf>.

46. Ministère de la Santé et de la Prévention. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. Ministère de la Santé et de la Prévention. [accedido 29 septiembre 2023]. Disponible en: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnite-maximales>.

47. Rudd A. What do France's ATU reforms mean for manufacturers? Remap Consulting. [accedido 29 septiembre 2023]. Disponible en: <https://remapconsulting.com/early-access/what-do-frances-atu-reforms-mean-for-manufacturers/>.

48. Deutscher Bundestag. Finanzreform der gesetzlichen Krankenversicherung beschlossen. Deutscher Bundestag. [accedido 28 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2022/kw42-de-gkv-finanzierungsstabilisierungsgesetz-916742>.

49. IQWiG. Drug approval and early benefit assessment in Germany. [accedido 7 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/presse/im-fokus/neue-arzneimittel-zulassung-nutzenbewertung-erstattung/1-arzneimittel-zulassung-und-fruehe-nutzenbewertung-in-deutschland/>.

50. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. 2018.

51. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA). Stellungnahme zum Gesetzentwurf für ein GKV- inanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG). 2022.

52. Farmaci orfani. [accedido 29 septiembre 2023]. Disponible en: <https://aifa.gov.it/farmaci-orfani>.

53. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):67, doi: 10.1186/s40545-023-00570-z.

54. Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci innovativi. [accedido 9 junio 2021]. Disponible en: <https://aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.

55. Gobierno de España. BOE-A-2015-8343. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>.

56. Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal. Gasto hospitalario del sistema nacional de salud: farmacia e inversión en bienes de equipo. 2019.

57. García V, Corbalán L, Baquero S, García-Esquinas E, Sacristán JA. Informes de posicionamiento terapéutico: experiencia en España en el periodo 2013-2019. *Aten Primaria.* 2020;52(10):697-704, doi: 10.1016/j.aprim.2020.02.012.

58. Ministerio de Sanidad. Presentación del plan para la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud (SNS). 2020.

59. Audiencia Nacional. Sala de lo Contencioso-Administrativo. Sección Octava. Recurso 0000123/20213. 2023.

60. Arganda C. La Aemps asume la sentencia que anuló Revalmed y cambia los IPT | @diariofarma. *diariofarma.* [accedido 24 octubre 2023]. Disponible en: <https://diariofarma.com/2023/09/10/la-aemps-asume-la-sentencia-que-anulo-revalmed-y-cambia-los-ipt>.

61. Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Resolución de 2 de junio de 2020. 2020.

62. BOE-A-2010-8228 Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. [accedido 29 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-8228>.

63. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. vol. BOE-A-2014-11444. vol. BOE-A-2014-11444. 2014.

64. Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital. Estrategia Nacional de Inteligencia Artificial. Vicepresidencia Tercera del Gobierno de España. 2020.

65. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 2014.

66. FEDER. Páginas - Epidemiología de las Enfermedades Raras. [accedido 1 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QuienesSomos/CentrosPropios/IIER/AreaEpidemiologia/EpidemiologiaEnfermedadesRaras/Paginas/default.aspx>.

Proceso regulatorio en medicamentos huérfanos

67. Junta de Andalucía. Plan de Atención a Personas afectadas por Enfermedades Raras. [accedido 14 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/planificacion/planes-integrales/paginas/paper.html>.
-
68. Junta de Extremadura. Enfermedades raras en Extremadura. 2004.
-
69. Junta de Extremadura. Plan Integral de Enfermedades Raras en Extremadura. 2010.
-
70. Junta de Extremadura. Plan Integral de Enfermedades Raras de Extremadura 2019-2023. Disponible en: <https://www.juntaex.es/w/actuacion-plan-integral-de-enfermedades-raras-de-extremadura-pier-2019-2023>.
-
71. Gobierno de Canarias. Estrategia de Enfermedades Raras de Canarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=778a51b8-17bb-11ed-8a1a-1b6e6a9a9edd&idCarpeta=61e907e3-d473-11e9-9a19-e5198e027117>.
-
72. Junta de Castilla y León. Plan Integral de Enfermedades Raras de Castilla y León (PIERCYL) 2023-2027. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/piercyl>.
-
73. Consellería de Sanidade - Servizo Galego de Saúde. Estrategia Gallega en Enfermedades Raras. Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Estrategia-Galega-en-Enfermedades-Raras?idioma=es>.
-
74. Comunidad de Madrid. La Comunidad de Madrid actualizará este verano su Plan de Enfermedades Poco Frecuentes para la atención y cuidado de estas personas. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2023/02/27/comunidad-madrid-actualizara-este-verano-su-plan-enfermedades-poco-frecuentes-atencion-cuidado-personas>.
-
75. Consejería de Salud, Consejería de Educación, Juventud y Deportes, Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades de Murcia. Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia. Disponible en: [https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=17298&IDTIPO=246&RASTRO=c890\\$m5859](https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=17298&IDTIPO=246&RASTRO=c890$m5859).
-
76. Servicio Navarro de Salud. Estrategia Sanitaria de Enfermedades Raras o Infrecuentes. 2017.
-
77. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Enfermedades Raras. [accedido 6 octubre 2023]. Disponible en: <https://sanidad.castillalamancha.es/ciudadanos/enfermedades-raras>.
-
78. Osakidetza. Plan Estratégico de Osakidetza 2023-2025. 2023.
-
79. ISCIII. RPER v.24.4.6. [accedido 29 septiembre 2023]. Disponible en: <https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>.
-
80. BOE. Real Decreto 1091/2015 de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. 2015.
-
81. Ministerio de Sanidad, ISCIII. Informe ReeR 2022. Situación de las Enfermedades Raras en España. 2022.
-

El valor social de los medicamentos huérfanos

El valor social de los MMHH se refiere a la contribución integral que estos fármacos brindan a la sociedad al abordar las EERR, en distintos ámbitos. Por un lado, los medicamentos huérfanos contribuyen a mejorar los resultados en salud de las personas afectadas, dado que se trata en su mayoría de patologías graves, crónicas, degenerativas y sin alternativas terapéuticas. Por otro lado, el uso de estos fármacos puede derivar en una reducción de otros costes para el sistema sanitario y la sociedad, al evitar visitas médicas, hospitalizaciones, cuidados por parte del entorno personal del pacientes y pérdidas de productividad laboral^{1,2}.

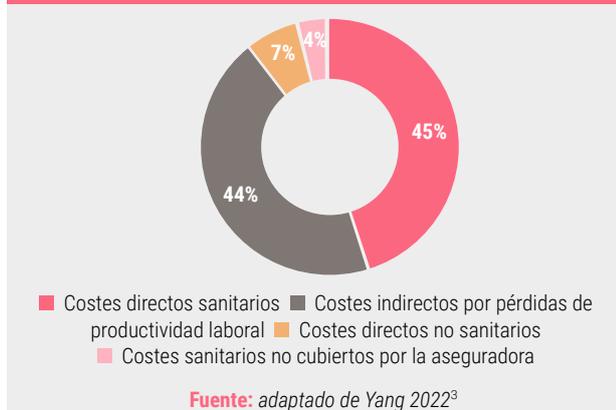
En este contexto, es necesario ir más allá del enfoque simplista del impacto presupuestario del fármaco, y considerar una perspectiva social integral que permita vislumbrar todo el valor social que aporta el medicamento, incluyendo tanto los costes directos como los costes indirectos evitados (Figura 1).

Figura 1. Tipo de costes incluidos en la evaluación de medicamentos, según la perspectiva utilizada



El valor social de los medicamentos huérfanos

Figura 2. Carga económica total de las enfermedades raras en los Estados Unidos en 2019



Según un estudio de carga de la enfermedad realizado en Estados Unidos, en el que se incluyeron 379 EERR, el 45% de la carga correspondía al coste directo sanitario, seguido por los costes indirectos (pérdidas de productividad) (44%), los costes no sanitarios (7%) y los costes no cubiertos por el seguro (4%) (Figura 2).

Este capítulo explora el valor social que aportan los MMHH, destacando por un lado ejemplos relevantes de su impacto en los resultados en salud y en la calidad de vida de los pacientes, y por otro lado ejemplos de potenciales ahorros económicos generados por el uso de estos medicamentos, lo que brinda una visión completa de su relevancia para la sociedad.

4.1. Resultados en salud y calidad de vida

Las innovaciones farmacéuticas han logrado avances terapéuticos sin precedentes en el ámbito de las EERR, facilitando la entrada de medicamentos en enfermedades especialmente graves, sin otras opciones de tratamiento. Estas innovaciones han permitido reducir la mortalidad, retrasar la progresión de la enfermedad, reducir síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EERR.

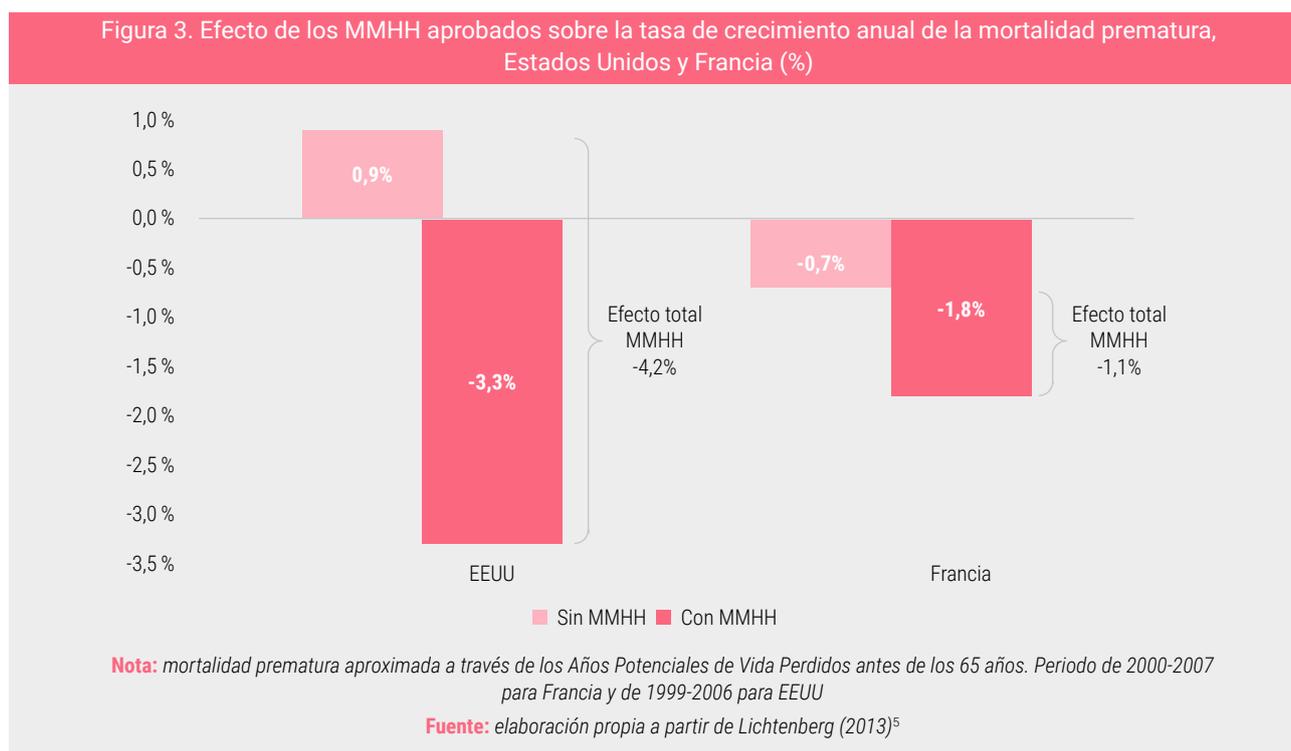
El impacto en los resultados en salud y la calidad de vida que han logrado los MMHH ha sido estudiado por diversos autores, tanto de manera individual en enfermedades específicas, como de manera agregada para todos los MMHH disponibles.

→ Efecto global de los MMHH

En el marco del efecto global de los MMHH, uno de los autores más prolíficos ha sido el economista estadounidense Frank Lichtenberg. Este autor analizó por ejemplo el impacto de la introducción de MMHH en Estados Unidos (EE. UU.) en el periodo comprendido entre 1983 (año en el que se publicó la ley de fomento de MMHH en EE. UU., denominada *Orphan Drug Act*) y 1999, sobre la mortalidad en las personas con enfermedades raras. Los resultados del estudio concluyeron que cada MMHH introducido evitó un total de 499 muertes (de las cuales, 211 se evitaban en el primer año) y que los 216 MMHH lanzados en este periodo evitaron un total de 108 mil defunciones⁴.

La llegada de los MMHH durante este periodo contribuyó a que la mortalidad de los pacientes con una enfermedad rara se produjera a un ritmo menor que la observada en otras enfermedades (en el periodo anterior a 1983, estas tasas de mortalidad eran similares)⁴.

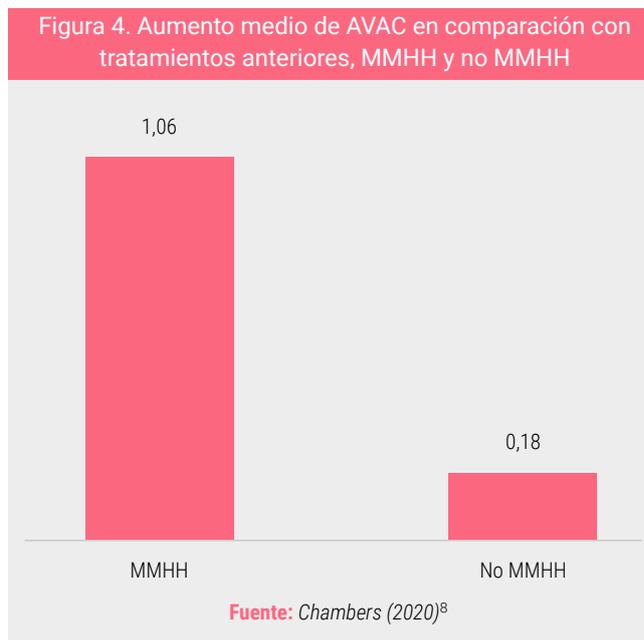
Años más tarde, Lichtenberg analizó el efecto que ha tenido el aumento del número de MMHH en EEUU y Francia sobre la mortalidad prematura. El estudio concluyó que este impacto comenzó a apreciarse a los tres años del lanzamiento del medicamento, siendo mayor en EEUU que en Francia. Así mismo, el estudio indica que los MMHH han permitido que la mortalidad prematura se redujera a un mayor ritmo de lo que lo habría hecho si no hubiesen existido. En el caso de Francia, si durante el periodo 2000-2007 no se hubiera aprobado ningún MMHH, la mortalidad prematura se habría reducido a un ritmo del 0,7% anual. Sin embargo, la aprobación de estos medicamentos supuso una reducción del 1,8% anual. Por otro lado, la mortalidad prematura en EEUU se habría incrementado un 0,9% si no se hubieran aprobado MMHH, pero gracias a la entrada de estos medicamentos, esta mortalidad se redujo un 3,3% anual. Por lo tanto, el efecto total de los MMHH sobre la tasa de crecimiento de la mortalidad prematura fue del -4,2% en EEUU y del -1,1% en Francia (Figura 3)⁵.



Además de Lichtenberg, otros autores también han analizado el impacto de los MMHH en la salud de los pacientes con EERR. Por ejemplo, en el año 2017 se publicó un estudio que comparaba la mejora de la calidad de vida producida por los “medicamentos especiales” (indicados para enfermedades con baja prevalencia) con la de los medicamentos tradicionales que suelen tener indicaciones para enfermedades que afectan a un mayor número de personas⁶. El estudio concluyó que los beneficios obtenidos en calidad de vida tras el primer año de la introducción del fármaco “especial” fueron entre 3 y 6 veces mayores que para los fármacos tradicionales, en el periodo comprendido entre los años 1999 y 2011.

Otro estudio, también publicado en 2017, analizó el impacto del reglamento del Parlamento Europeo y el Consejo sobre MMHH. Los autores concluyeron que más de 7 millones de pacientes europeos con EERR se han beneficiado en términos de salud de estos fármacos en el periodo comprendido entre 2000 y 2017, a través de una mejora en calidad de vida, y de una reducción de la carga sobre los cuidadores⁷.

Un estudio más reciente (2020) comparó el impacto de los nuevos medicamentos, ya fueran MMHH o no huérfanos, con respecto a las terapias aprobadas anteriormente. Los autores concluyeron que los nuevos MMHH generaron mayores ganancias en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) que los no huérfanos (promedio de 1,06 AVAC vs 0,18 AVAC) (Figura 4)⁸.



El valor social de los medicamentos huérfanos

→ Efecto particular de algunos MMHH

Existen numerosos ejemplos del impacto de MMHH concretos sobre los resultados en salud de los pacientes con determinadas enfermedades raras. Destacan especialmente las terapias avanzadas, que en los últimos años han abierto nuevas vías de tratamiento, suponiendo una revolución terapéutica en el pronóstico y la esperanza de vida de los pacientes con EERR para los cuales los tratamientos anteriores habían fallado.

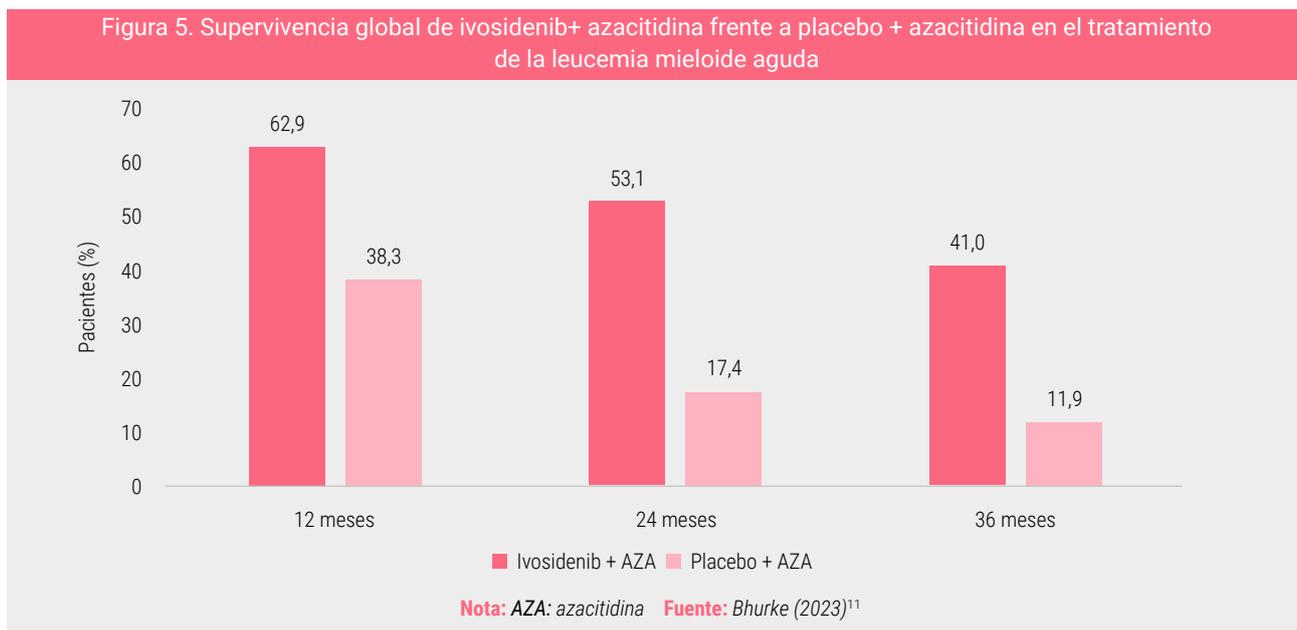
Para facilitar la comprensión de este apartado, se ha dividido en MMHH oncológicos y MMHH no oncológicos.

→ MMHH oncológicos

Se han identificado cerca de 200 cánceres raros⁹, lo que representa el 24% de los nuevos diagnósticos de cáncer anuales en Europa¹⁰. Dentro de los MMHH, los dirigidos a tratar cánceres raros representan el grupo más numeroso.

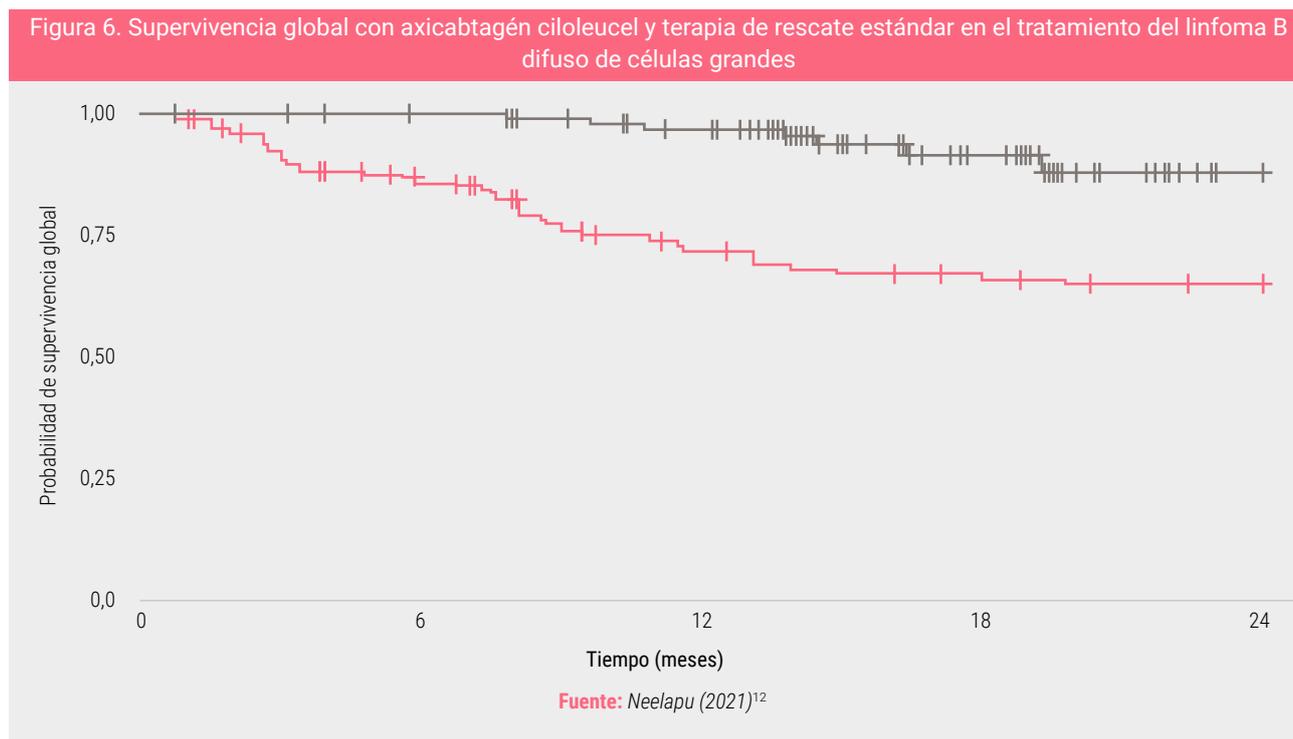
Leucemia mieloide aguda

La terapia ivosidenib, aplicada en combinación con azacitidina (IVO+AZA) está indicada para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con una mutación en el gen mutación IDH1, y ha demostrado importantes mejoras frente al tratamiento solo con azacitidina. Al cabo de un año, el 62,9% de los pacientes tratados con la combinación IVO+AZA estaban vivos frente al 38,3% de los pacientes tratados solo con AZA. Estos resultados fueron consistentes cuando se consideraba un mayor periodo de seguimiento, a 24 y 36 meses (Figura 5)¹¹.

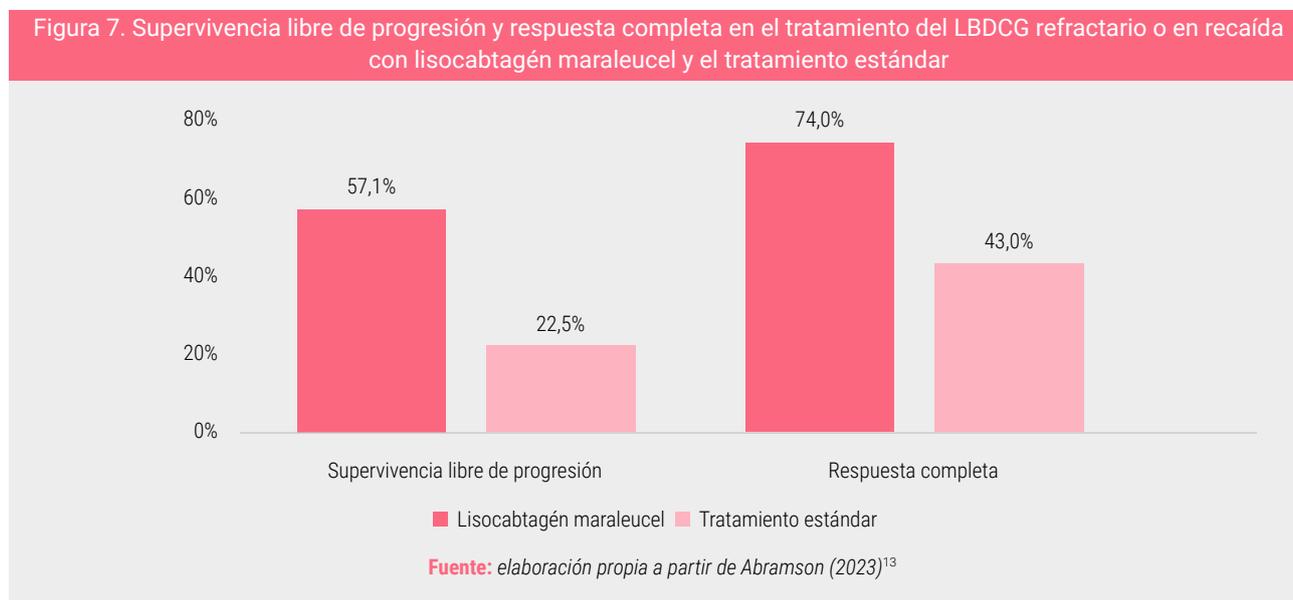


Linfoma B difuso de células grandes

Uno de los ejemplos de la innovación radical que han supuesto los CAR-T, un tipo de terapia avanzada, se observa de la efectividad de axicabtagén ciloleucel (axi-cel) en el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). En la Figura 6 se observa como la probabilidad de supervivencia es mayor en los pacientes tratados con axi-cel frente al tratamiento estándar (quimioterapia). La mediana de supervivencia global fue de 31,0 meses con axi-cel y de 5,4 meses con el tratamiento estándar. La diferencia de tratamiento sugirió una reducción del 73% en el riesgo de muerte con axi-cel frente al tratamiento estándar. La tasa de supervivencia a los 2 años fue del 54% y el 20% en con axi-cel y el tratamiento estándar, respectivamente¹².



Por otro lado, el tratamiento con lisocabtagén maraleucel en el LBDCG, ha obtenido una mejor respuesta que el tratamiento estándar, tanto en supervivencia libre de progresión a los 12 meses (57,1% frente a 22,5%) como en respuesta completa al tratamiento a los 18 meses (74,0% frente a 43,0%) (Figura 7)¹³.



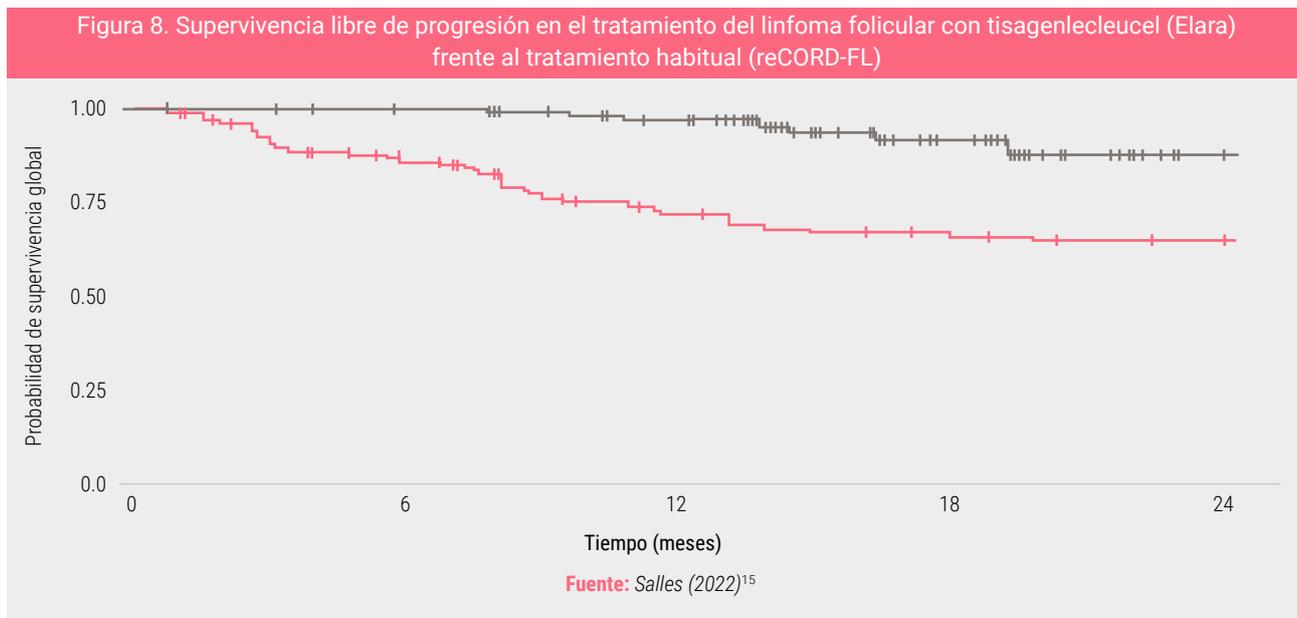
Leucemia linfoblástica aguda

Otro ejemplo de terapia avanzada indicada para un tipo de cáncer raro es tisagenlecleucel para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Los resultados de tisagenlecleucel en 75 pacientes muestran que la supervivencia global fue del 63% en un seguimiento a los 3 años, mientras que la supervivencia libre de progresión fue del 58% y del 52% a los 24 y 36 meses, respectivamente¹⁴.

El valor social de los medicamentos huérfanos

Linfoma folicular

Además, tisagenlecleucel también está indicado en el tratamiento del linfoma folicular, obteniendo mejores resultados en salud que la terapia habitual. Concretamente, la probabilidad de estar libre de progresión/evento a los 12 meses fue del 70,5% para tisagenlecleucel frente al 51,9% del tratamiento estándar. Así mismo, la supervivencia global a los 12 meses fue del 96,6% frente al 71,7 %, en los grupos de tisagenlecleucel y tratamiento habitual, respectivamente (Figura 8)¹⁵.



Melanoma uveal

Otro ejemplo de cómo los MMHH han aportado mejoras en salud a pacientes con EERR se muestra con la llegada en 2022 de la terapia tebentafusp, indicada para el tratamiento del melanoma uveal avanzado, un tipo de cáncer raro que se origina en el ojo y para el cual no existía un tratamiento estándar. El ensayo clínico sobre esta terapia mostró que los pacientes tratados con tebentafusp sobrevivieron un promedio de 21,7 meses, frente a los 16,0 meses en el caso de los pacientes que recibieron un medicamento de comparación^{16,17}.

→ MMHH no oncológicos

También existen distintos ejemplos publicados recientemente en la literatura científica sobre los positivos efectos de ciertos medicamentos huérfanos concretos sobre los resultados en salud de pacientes con enfermedades raras no oncológicas, tal y como se detalla a continuación.

Enfermedad venooclusiva hepática grave

La defibrotida para la enfermedad venooclusiva hepática grave, ha demostrado mejorar la respuesta completa (23,5% de los tratados en el ensayo vs 9,4% en el control histórico) y la tasa de supervivencia (38,2% vs 25% del control histórico) de los pacientes¹⁸.

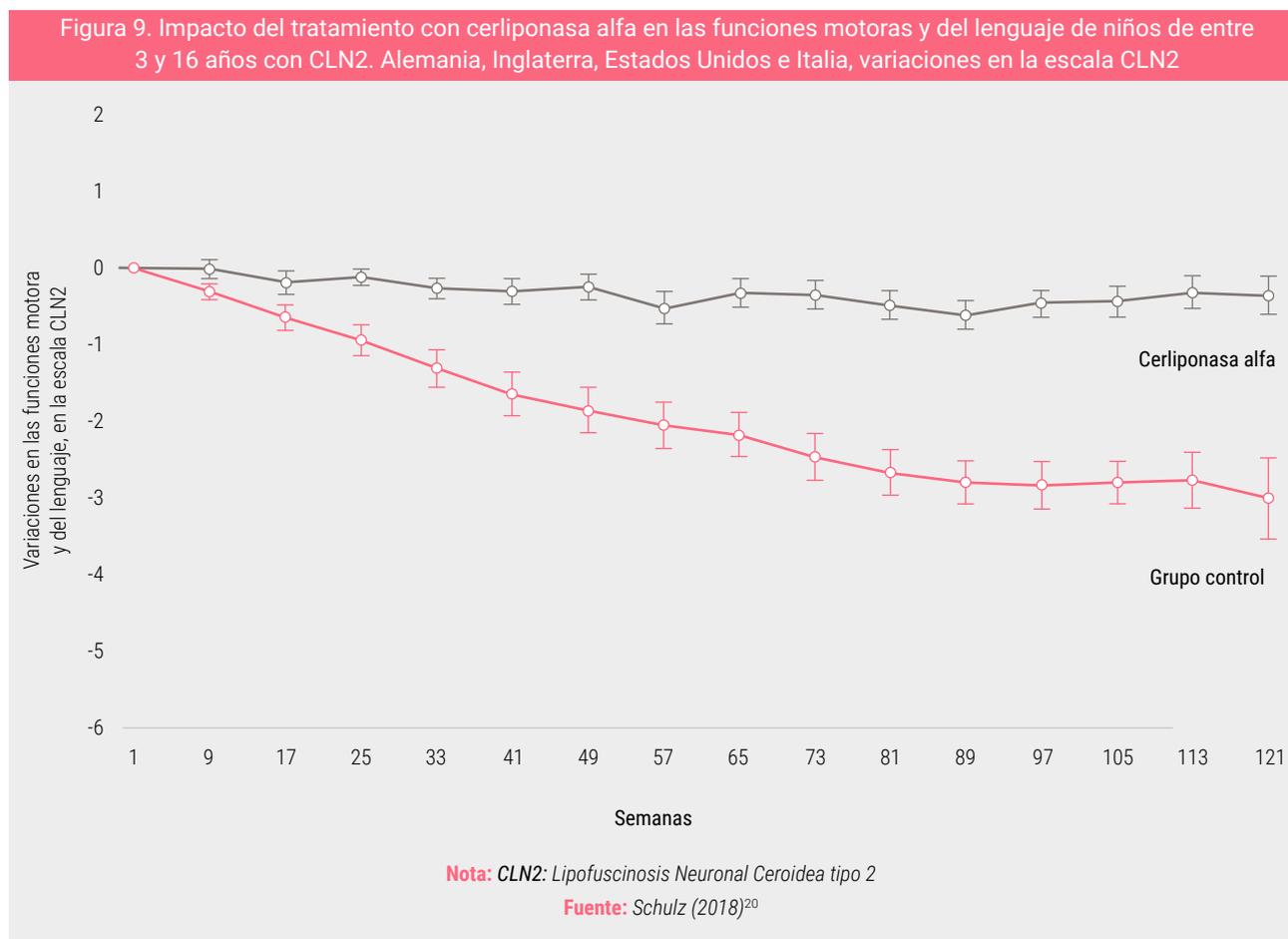
Deficiencia de la lipasa ácida lisosómica

Igualmente, la terapia con sebelipasa alfa, el primer tratamiento para la deficiencia de la lipasa ácida lisosómica, introducido en 2015, resultó en una reducción de múltiples anomalías hepáticas (tasas de normalización del nivel de alanina aminotransferasa 70% mejores frente a placebo) y lipídicas (resultados 56% y 78% mejores en

los niveles de triglicéridos y de colesterol, respectivamente, frente al placebo) relacionadas con esta patología, potencialmente letal, en niños y adultos¹⁹.

Enfermedad CLN2

La CLN2 es una enfermedad rara que causa deterioros neurológicos progresivos en niños, como convulsiones, trastornos de personalidad, demencia y pérdida de la capacidad de caminar, hablar y comunicarse. En un estudio con 24 niños de entre 3 y 16 años, se evaluó el efecto de la infusión intraventricular de cerliponasa alfa a cada 2 semanas, durante 96 semanas, concluyendo que las tasas de deterioro de las funciones motora y de lenguaje fueron significativamente menores en los pacientes bajo este tratamiento que en los pertenecientes al grupo control (-0,2 vs -1,9 en la semana 49; -0,5 frente a -2,8 en la semana 97) (Figura 9)²⁰.



Fenilcetonuria

Otro ejemplo de mejoras en salud provenientes de los MMHH se encuentra en la fenilcetonuria (PKU por sus siglas en inglés), una enfermedad causada por la deficiencia en la fenilalanina hidroxilasa, que puede resultar en altas concentraciones de fenilalanina en la sangre, causando deterioro en la función y desarrollo cerebrales. La aprobación de pegvaliasa, una terapia enzimática novedosa, representa un importante avance, en el sentido de que vino a cubrir una necesidad no cubierta con los tratamientos anteriores. La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en un estudio con 261 pacientes adultos. En comparación con el periodo inicial del tratamiento, tras periodos de 1 y 2 años, el tratamiento con pegvaliasa demostró una reducción de entre el 54% y 75% en los niveles de fenilalanina en la sangre (1.232 $\mu\text{mol/L}$ en el inicio del tratamiento, frente a 564,5 y 311,4 tras 1 y 2 años, respectivamente) (Figura 10)²¹.

El valor social de los medicamentos huérfanos

Figura 10. Efecto del uso de pegvaliasa frente a la situación inicial del tratamiento. Promedio de niveles de fenilalanina en la sangre de pacientes adultos con PKU, tras 1 y 2 años, Estados Unidos



Nota: PKU: trastorno genético denominado de fenilcetonuria

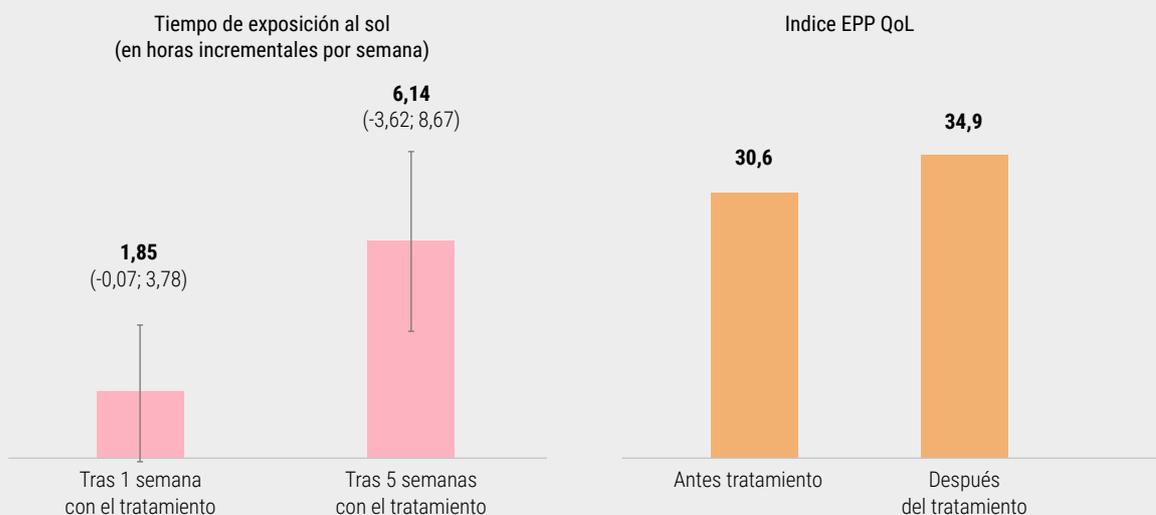
Fuente: Thomas (2018)²¹

Fotoporfiria eritropoyética

Pacientes con sensibilidad a la luminosidad causada por la fotoporfiria eritropoyética (EPP, por sus siglas en inglés) pueden experimentar deterioros significativos en su calidad de vida, ya que una breve exposición al sol puede provocar lesiones extremadamente dolorosas en la piel de aquellos que la padecen. El uso de afamelanotida permite a estos pacientes un aumento del tiempo en el que pueden estar expuestos al sol, y consecuentemente, una mejora en su calidad de vida.

Esto se ha demostrado en un estudio con 117 personas realizado en Holanda, en el que, tras la utilización de afamelanotida, se observó un aumento de 6,1 horas semanales en el tiempo que estos pacientes pudieron permanecer bajo la exposición de la luz solar (IC95%; 3,62 a 8,67; $p < 0,01$), además de un incremento del 14% en el índice de calidad de vida (IC95%; 4,53% a 23,50%) (Figura 11)²².

Figura 11. Impacto del uso de afamelanotida en pacientes con EPP, en el tiempo de exposición al sol y calidad de vida, tras un periodo de 5 semanas, Holanda



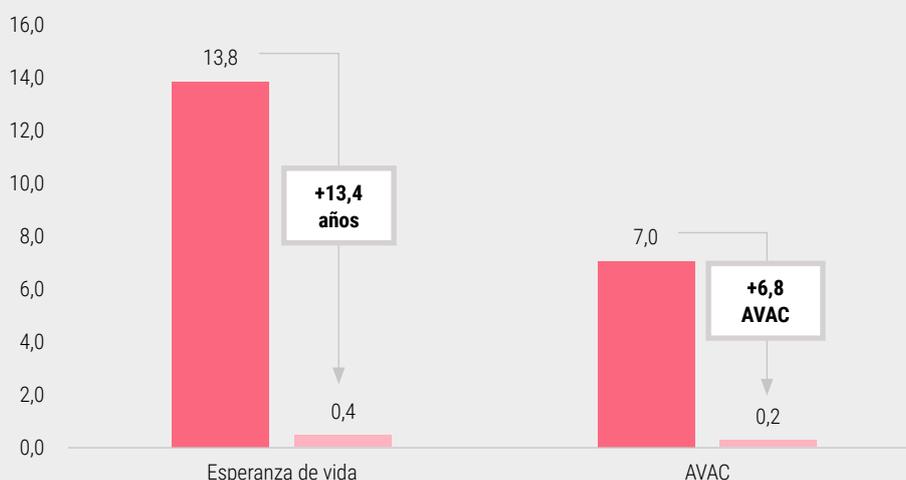
Nota: EPP: Fotoporfiria eritropoyética. EPP QoL: Cuestionario de Calidad de Vida para la enfermedad fotoporfiria eritropoyética

Fuente: elaboración propia a partir de Wensink (2020)²²

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una enfermedad metabólica infantil rara que produce problemas respiratorios y alimentarios, infecciones de las vías respiratorias y debilidad muscular generalizada. Los pacientes también muestran un engrosamiento progresivo del corazón que eventualmente conduce a insuficiencia cardíaca, lo que conlleva a la muerte antes del primer año de vida. Sin embargo, el tratamiento con alglucosidasa alfa ha demostrado importantes mejoras con respecto al registro histórico de pacientes para los cuales no había tratamiento. Así, alglucosidasa alfa ha demostrado aumentar la esperanza de vida en 13,4 años frente al tratamiento habitual (13,8 versus 0,4) así como una mejora en AVAC de 6,8 años (7,0 versus 0,2). Además, el estudio también muestra que el 65% de los niños se mantienen con vida pasados 5 años, no observándose muertes a partir de esa fecha (Figura 12)²³.

Figura 12. Diferencia en esperanza de vida y AVAC en la terapia con alglucosidasa alfa frente al tratamiento habitual en la enfermedad de Pompe



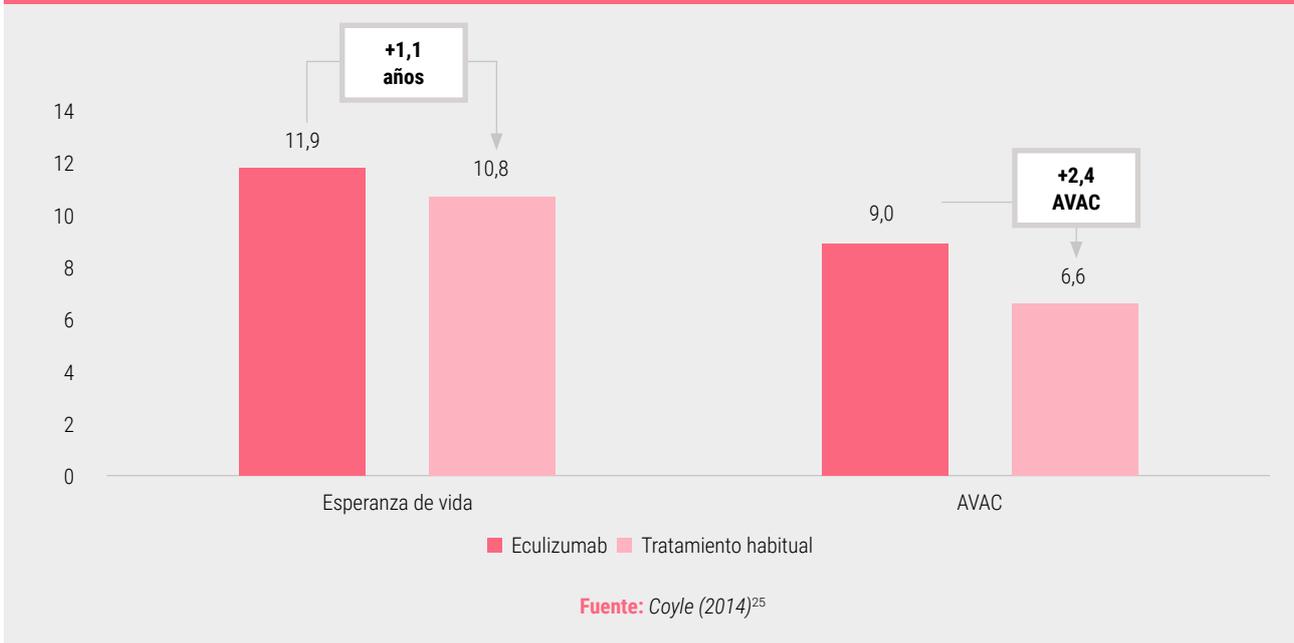
Fuente: Kanters (2014)²³

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Otro ejemplo en el que un nuevo tratamiento ofrece mejores resultados en salud que la práctica habitual se observa en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una enfermedad rara que provoca la desintegración de los glóbulos rojos²⁴. La mediana de supervivencia de la HPN desde el diagnóstico es de 14,6 años, siendo la trombosis y la insuficiencia renal responsables del 60% de todas las muertes. Eculizumab ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con HPN, consiguiendo 2,4 AVAC más que el tratamiento habitual, así como un aumento de la esperanza de vida de los pacientes de 1,1 años (Figura 13)²⁵.

El valor social de los medicamentos huérfanos

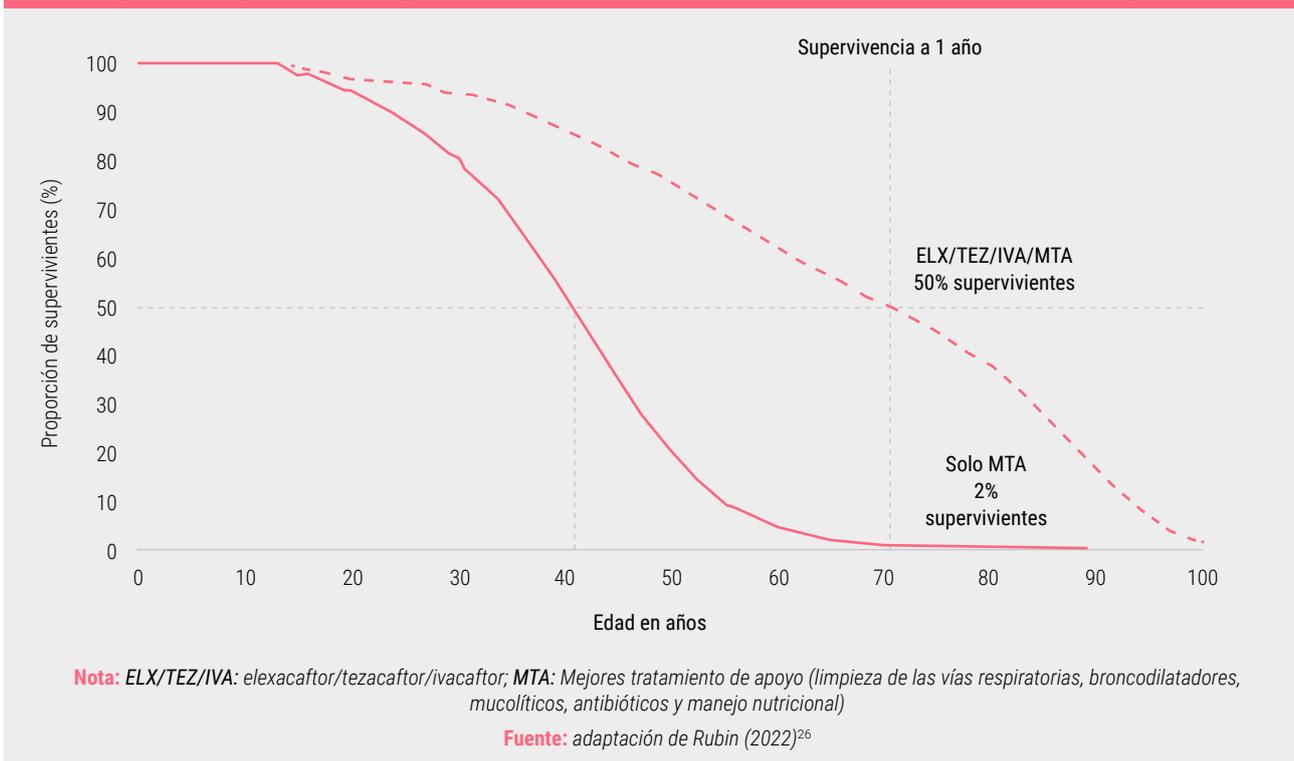
Figura 13. Diferencia en esperanza de vida y AVAC en la terapia con eculizumab frente al tratamiento habitual en la hemoglobinuria paroxística nocturna, Canadá



Fibrosis quística

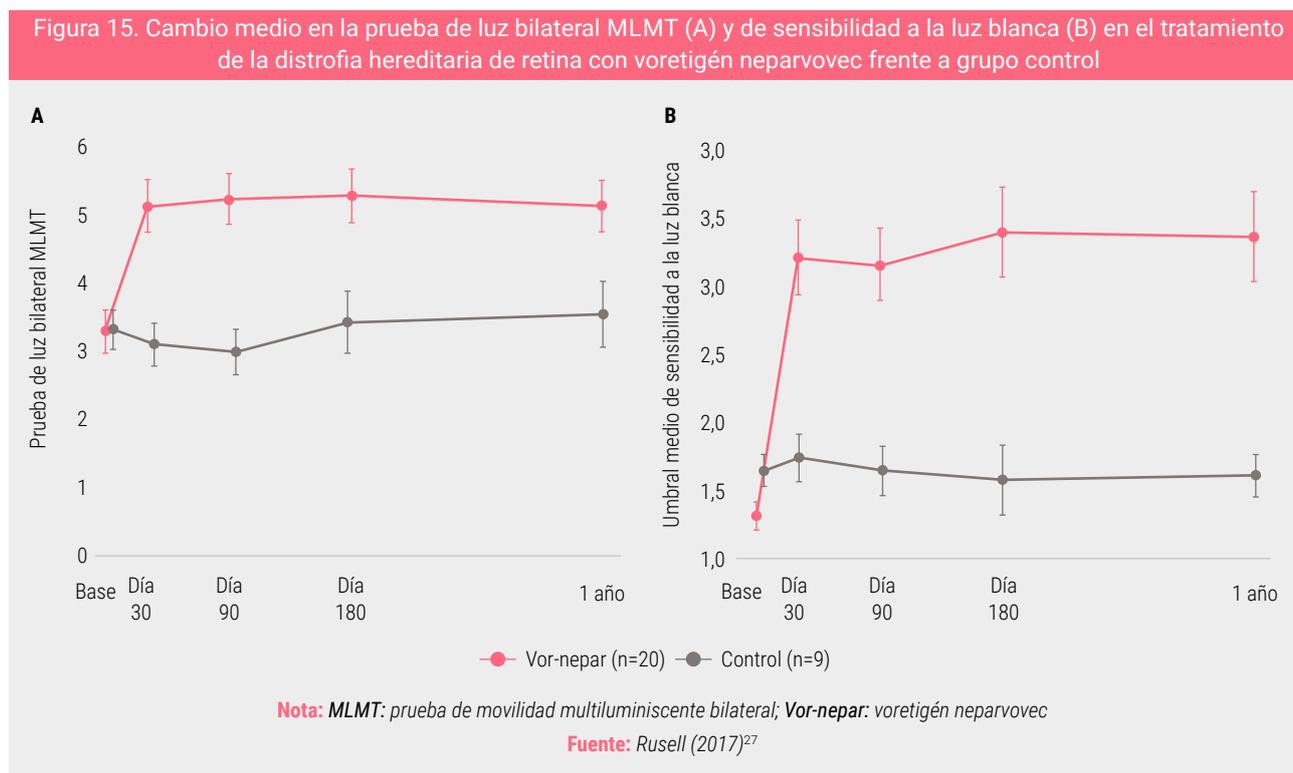
Por otro lado, en el tratamiento de la fibrosis quística, la terapia conjunta de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor junto con el tratamiento de apoyo (limpieza de las vías respiratorias, broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos y manejo nutricional) aumentaría la mediana de supervivencia de los pacientes con fibrosis quística en 29,7 años (70,4 años frente a 40,8), con respecto al tratamiento de apoyo (Figura 14)²⁶, lo que supone un cambio radical en la práctica clínica.

Figura 14. Impacto de la terapia elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística



Distrofia retiniana hereditaria

Las terapias avanzadas también han proporcionado nuevos tratamientos más eficaces en el ámbito de las EERR no oncológicas. Un ejemplo de ello lo encontramos en la terapia voretigén neparovec para la distrofia retiniana hereditaria, una enfermedad rara que provoca pérdida de visión nocturna, pérdida progresiva del campo visual periférico y ceguera. Después de un año, los pacientes tratados con voretigén neparovec obtuvieron mejores resultados en la prueba de luz bilateral, alcanzando una mejora de 1,8 puntos frente a la mejora de 0,2 del grupo control (Figura 15A). Voretigén neparovec también consiguió mejoras con respecto al grupo control en otros test, como el de la sensibilidad a la luz blanca. En este caso, el grupo control no mostró ninguna mejora con respecto al comienzo del estudio mientras que, al cabo de un año, hubo una diferencia de 2,11 puntos entre los pacientes tratados con voretigén neparovec y el grupo control (Figura 15B)²⁷.



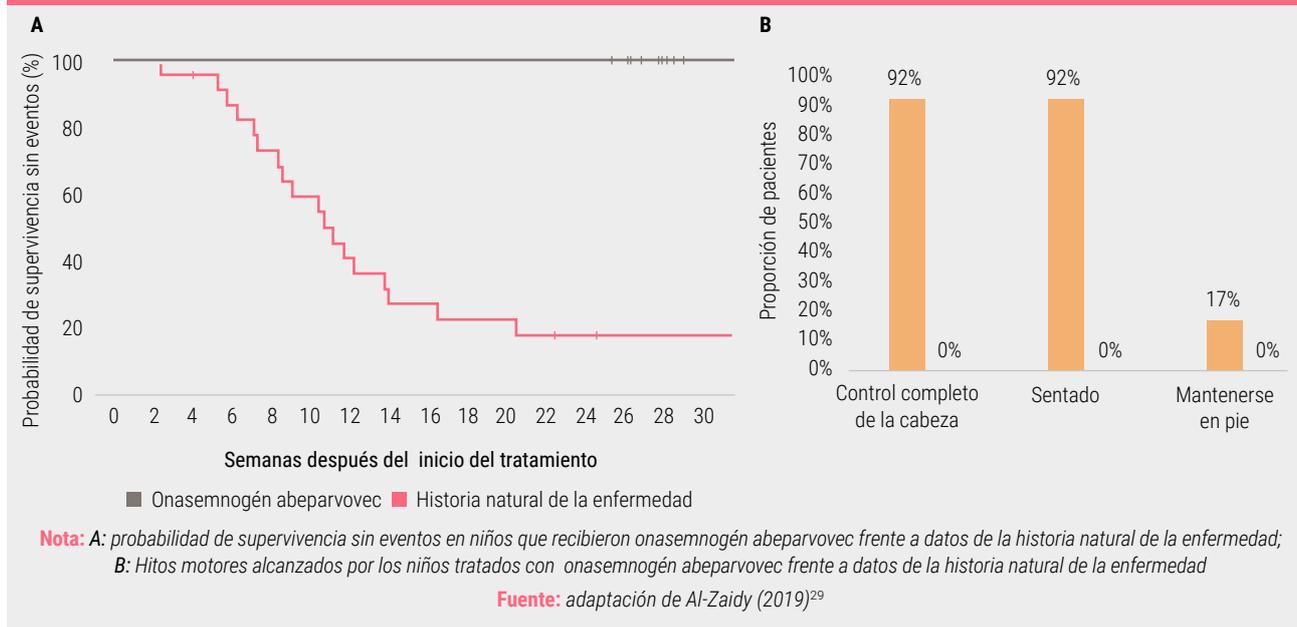
Atrofia muscular espinal

El primer fármaco indicado para la atrofia muscular espinal (nusinersen), introducido en 2013, ha demostrado mejorar tanto la supervivencia global como la función motora de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, reduciendo en un 47% el riesgo de muerte o ventilación permanente respecto al grupo placebo²⁸.

Además, se ha desarrollado una terapia avanzada (onasemnógén abeparovec) que ha demostrado mejoras tanto en la supervivencia (Figura 16 A) como en la consecución de hitos motores (Figura 16 B). De los 12 bebés que recibieron la dosis terapéutica propuesta, 11 consiguieron sentarse de forma independiente y dos lograron ponerse de pie y caminar de forma independiente en la visita final posterior al tratamiento a los 24 meses. Tras la finalización del estudio, otros dos pacientes consiguieron sentarse de forma independiente y otros dos consiguieron ponerse de pie con apoyo después de inscribirse en el estudio de seguimiento a largo plazo²⁹.

El valor social de los medicamentos huérfanos

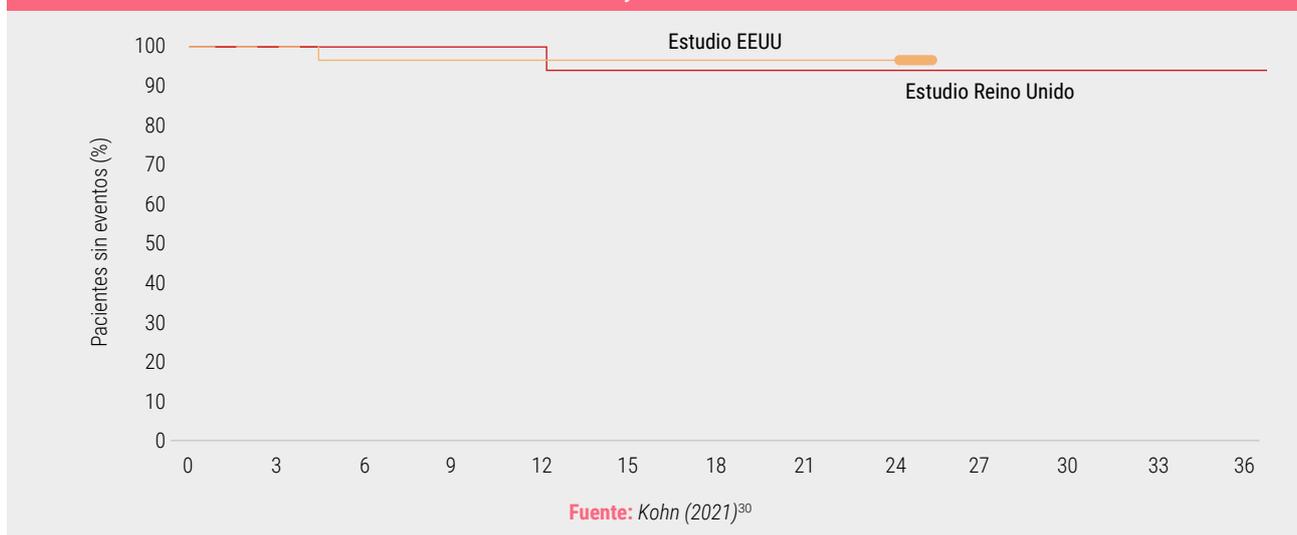
Figura 16. Efectividad de onasemnógen abeparvovec frente a la historia natural de la enfermedad en el tratamiento de la AME



ADA-SCID

En cuanto a otra patología grave y rara denominada ADA-SCID, la llegada de un medicamento innovador que modifica las células CD34+ de los pacientes ha logrado resultados prometedores para los pacientes que la padecen. La ADA-SCID es una enfermedad rara que afecta al sistema inmunitario, provocando infecciones fúngicas, bacterianas y víricas recurrentes y problemas de crecimiento. Sin tratamiento, los niños rara vez sobreviven más de 2 años. Para la fabricación de este medicamento, se modifican células madre de la médula ósea del niño/niña en el laboratorio para insertar un gen que produce la enzima que el paciente no produce de manera natural. En un estudio con dos poblaciones diferentes (en Reino Unido y en EEUU), los pacientes tratados con el medicamento innovador alcanzaron una supervivencia global del 100% en ambos grupos, tanto a los 24 como a los 36 meses. La supervivencia libre de eventos fue del 97% (grupo EEUU) y del 100% (grupo Reino Unido) a los 12 meses y del 97% y 95%, a los 24 meses, respectivamente (Figura 17)³⁰.

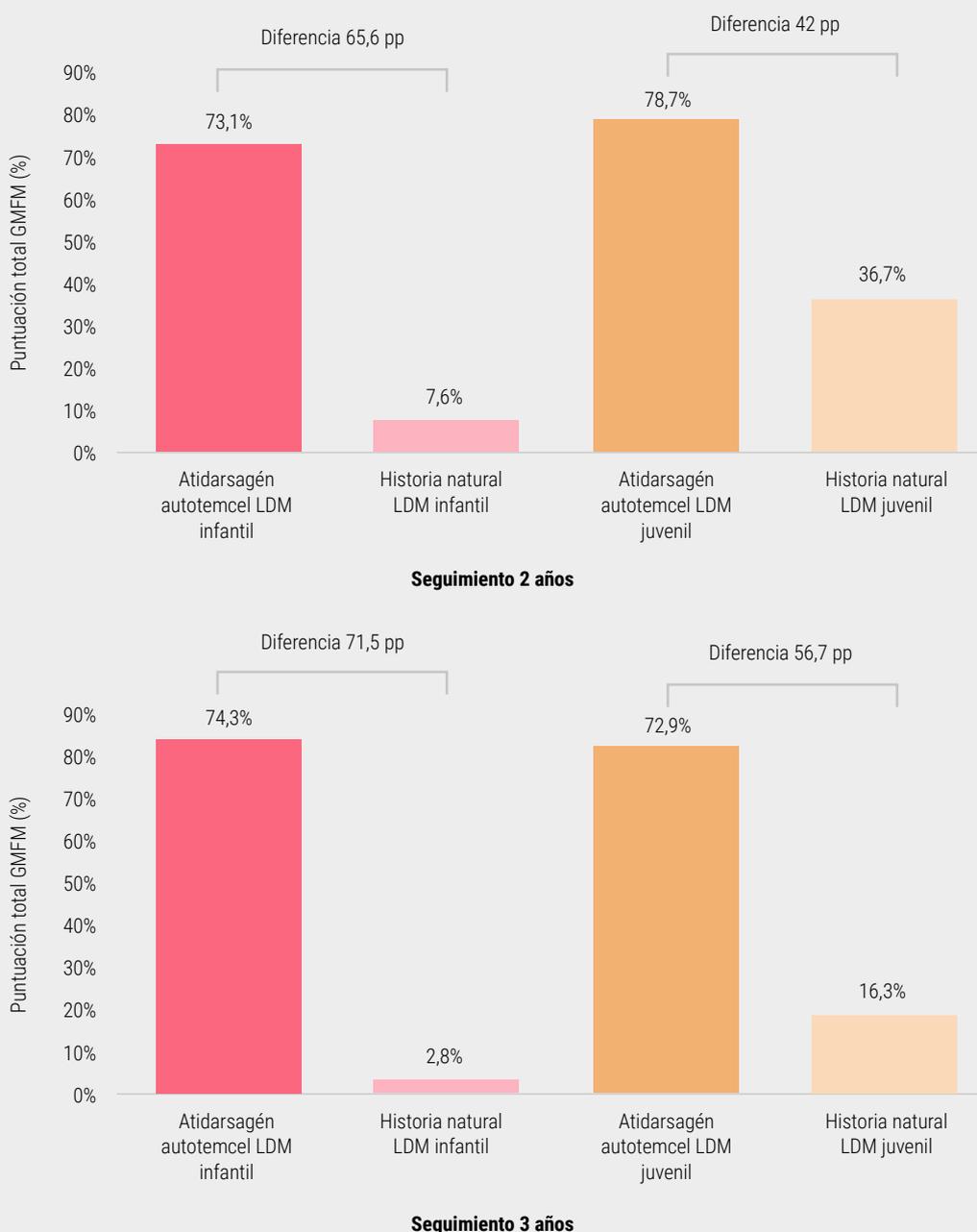
Figura 17. Porcentaje de pacientes sin eventos en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosin deaminasa con la fracción celular autóloga enriquecida con células CD34+, Estados Unidos y Reino Unido



Leucodistrofia metacromática

Otro tratamiento innovador dentro de las terapias avanzadas es el atidarsagén autotemcel, aprobado para el tratamiento de la leucodistrofia metacromática (LDM) infantil. La LDM es una enfermedad rara hereditaria que provoca síntomas tales como dificultades para caminar, deterioro mental gradual y, en última instancia, la muerte. Atidarsagén autotemcel se ha mostrado eficaz, obteniendo diferencias de hasta 71,5 puntos porcentuales en el test del desarrollo de la función motora (GMFM), comparado con una cohorte de pacientes no tratados, que siguieron la historia natural de la enfermedad, en un seguimiento a 3 años (Figura 18)³¹.

Figura 18. Puntuaciones GMFM en pacientes con LDM infantil tardía y juvenil temprana tratados con atidarsagén autotemcel frente a historia natural de la enfermedad, Italia



Nota: GMFM: test del desarrollo de la función motora; LDM: leucodistrofia metacromática; pp: puntos porcentuales

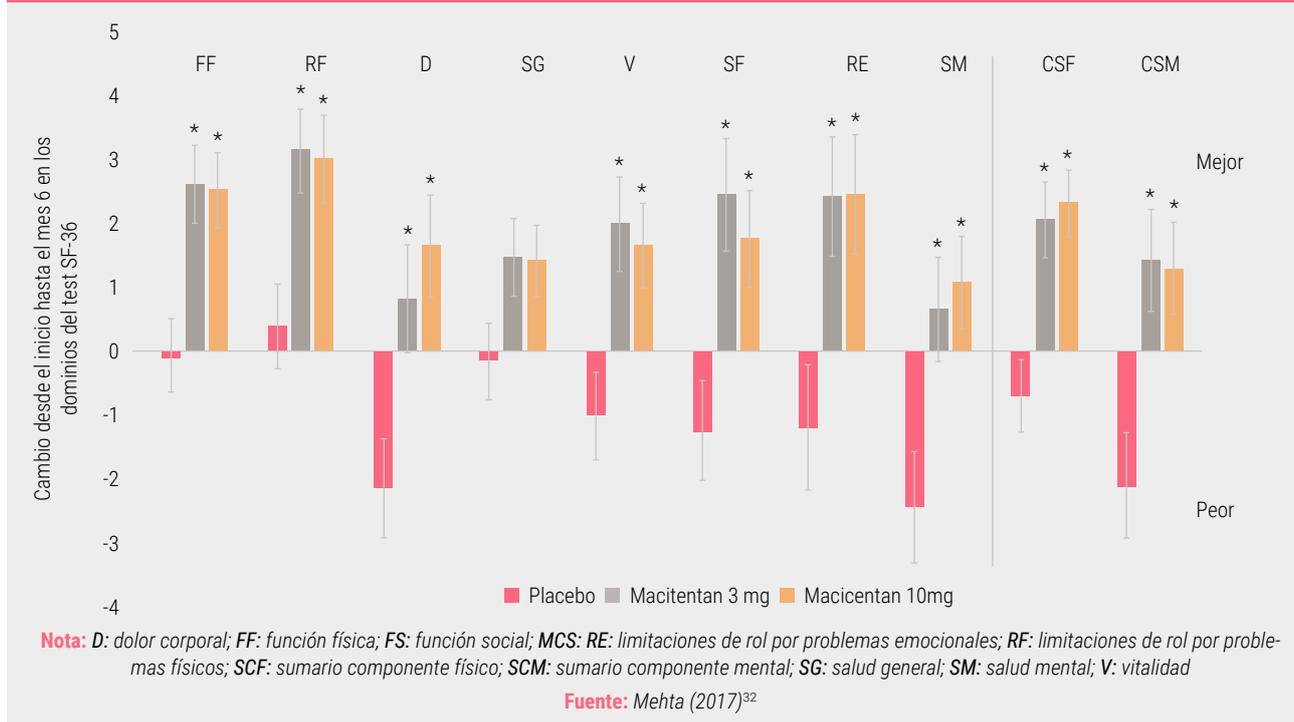
Fuente: Fumagalli (2022)³¹

El valor social de los medicamentos huérfanos

Hipertensión arterial pulmonar

En el caso de la hipertensión arterial pulmonar, la terapia macitentan ha mostrado no solo mejor el estado de salud de los pacientes, sino también mejoras en la calidad de vida. Usando el cuestionario SF-36, el tratamiento con macitentan 10 mg mejoró significativamente siete de los ocho dominios del SF-36 en comparación con placebo. También se mostraron mejoras significativas en siete de ocho dominios individuales del SF-36 y en las puntuaciones de SCF y SCM después del tratamiento con macitentan 3 mg en comparación con placebo (Figura 19)³².

Figura 19. Mediciones de calidad de vida mediante el cuestionario SF-36 con placebo, macitentan 3 mg o macitentan 10 mg en el tratamiento de la HAP



4.2. Ahorro en costes

Las EERR imponen una carga significativa en diversos aspectos, afectando tanto a los pacientes que las padecen como a sus familias y a la sociedad en general. Además del impacto clínico, estas condiciones generan desafíos a nivel económico para los sistemas de salud y para los propios pacientes y su entorno afectivo. La carga emocional y la limitación en la calidad de vida de los afectados se ven exacerbadas por la falta de tratamientos específicos, mientras que los sistemas de atención médica enfrentan la presión de gestionar condiciones complejas y poco frecuentes.

Sin embargo, la introducción de tratamientos dirigidos a estas afecciones representa una esperanza tangible para aliviar esta carga. Estos tratamientos no solo buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino que también pueden tener un impacto significativo en la carga económica asociada. A medida que avanzamos en este apartado, exploraremos cómo la implementación de terapias específicas puede no solo mitigar los costes sanitarios directos relacionados con tratamientos y cuidados médicos, sino también reducir los costes de los cuidados que realiza el entorno de los pacientes y los costes indirectos vinculados a la pérdida de productividad laboral y otros factores asociados a estas enfermedades infrecuentes.

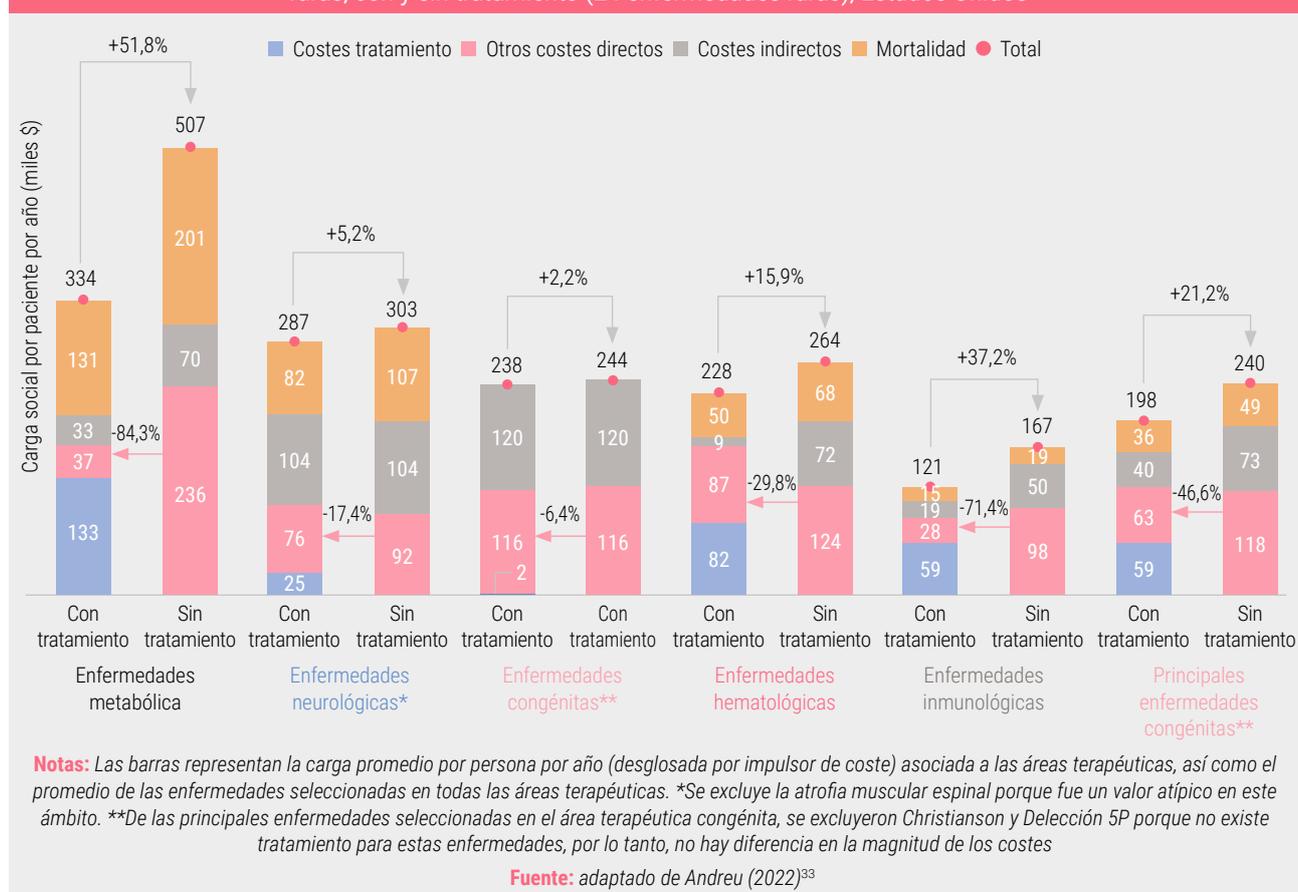
Así, en un estudio realizado en Estados Unidos utilizaron una herramienta económica para analizar el impacto de los tratamientos existentes en áreas terapéuticas prioritarias, como enfermedades raras metabólicas, neurológicas, congénitas, hematológicas e inmunológicas, abarcando un total de 227 EERR bien documentadas. A

Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

partir de este conjunto, se seleccionaron las 24 EERR más relevantes basándose en criterios como necesidades no cubiertas, importancia relativa para los pacientes, interés científico, prevalencia y carga aparente de la enfermedad. Por último, se evaluaron los gastos directos, indirectos y relacionados con la mortalidad de estas 24 EERR para comparar la carga asistencial con y sin tratamiento. En el análisis, los costes directos comprendieron el coste del tratamiento, los procedimientos médicos, las hospitalizaciones, las visitas médicas, la atención médica en el hogar y otros costes médicos. Por su parte, los costes indirectos se basaron en la pérdida de productividad del paciente y del cuidador, la pérdida de trabajo, los cambios en el hogar, el coste de tratamientos secundarios, los gastos de viaje y el alojamiento para las visitas médicas³³.

Los resultados mostraron que la carga económica de las EERR más relevantes se ve impulsada principalmente por los costes directos y los costes relacionados con la mortalidad, siendo las enfermedades metabólicas y las enfermedades neurológicas las que reportaron una carga global más alta. Eliminar el tratamiento en las EERR supuso aumentos porcentuales de los costes que variaron desde un aumento del 2,2% para las enfermedades congénitas hasta un 51,8% para las enfermedades metabólicas. En general, se ha demostrado que introducir un tratamiento específico para una enfermedad rara puede reducir significativamente los costes directos, especialmente en las enfermedades metabólicas, en las que se ha registrado una reducción de más del 80% en costes directos cuando se introduce un tratamiento. De manera similar, el tratamiento específico para las enfermedades inmunológicas es capaz de reducir en más del 70% los costes directos (Figura 20).

Figura 20. Evaluación del valor de la carga de la enfermedad y otros costes anuales por paciente en enfermedades raras, con y sin tratamiento (24 enfermedades raras), Estados Unidos



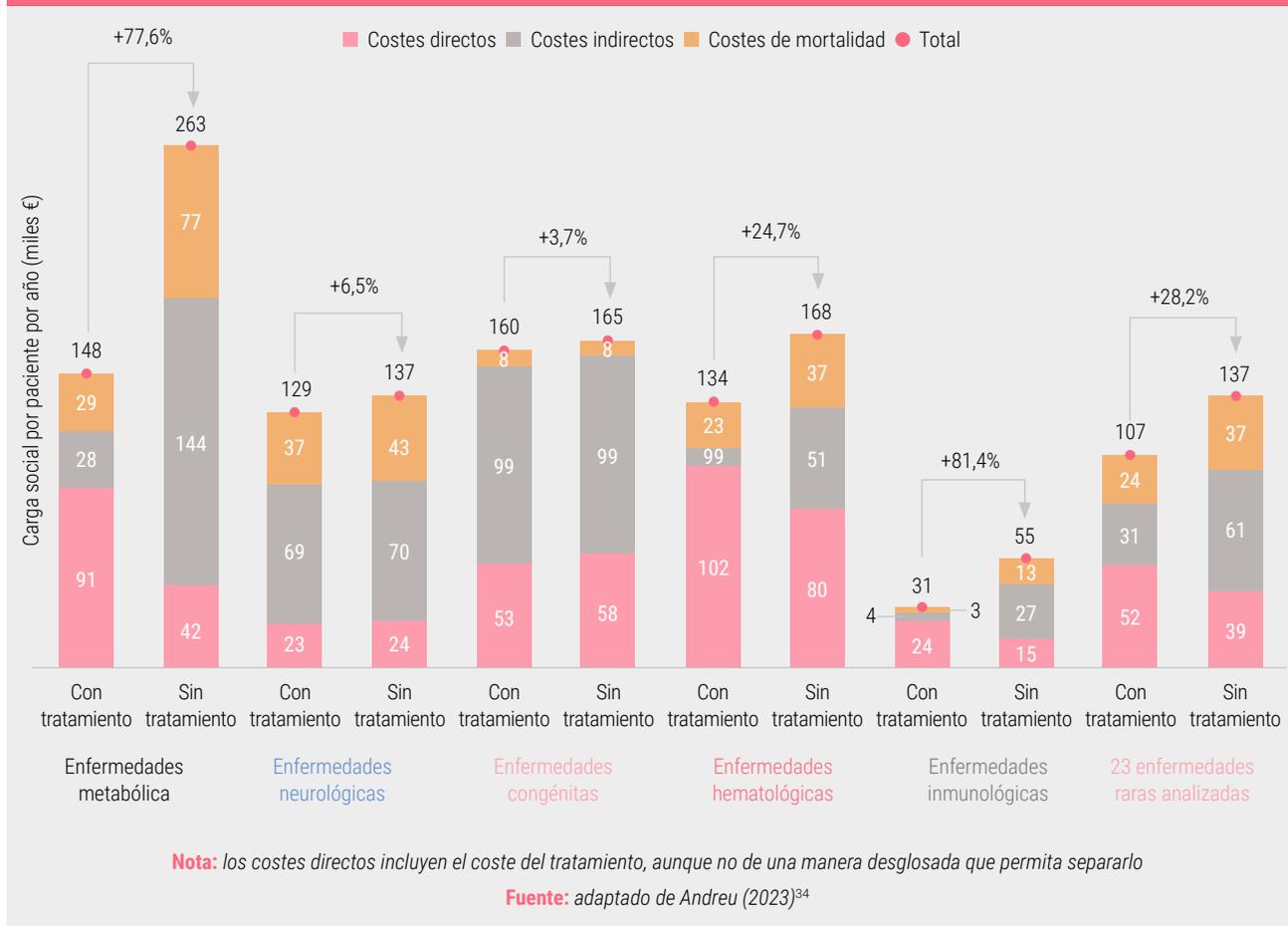
Según los resultados del análisis, los costes indirectos generados por las EERR son significativos, pero los tratamientos pueden reducir las pérdidas de productividad laboral, especialmente en algunos casos como los tratamientos de las enfermedades hematológicas e inmunológicas, donde el tratamiento específico permite reducir en un 87,5% y 60%, respectivamente, los costes indirectos asociados.

El valor social de los medicamentos huérfanos

La carga económica de las EERR permanece elevada incluso cuando se ponen a disposición de los pacientes tratamientos específicos, si bien, en todos los casos, la carga se reduce. Además, cuando se introduce el fármaco, la composición de los costes cambia, ya que se produce una reducción de los costes directos sanitarios, que pueden trasladarse a los costes indirectos. Estos hallazgos respaldan la idea de que el desarrollo de tratamientos seguros y efectivos para EERR genera un relevante valor social³³.

Estos resultados están en línea con un estudio similar llevado a cabo por el mismo autor, pero a nivel europeo, donde se reportó que, en un escenario sin tratamiento, la carga total por paciente y año aumentaría en un 28% para las 23 EERR que se incluyeron en el análisis³⁴. En enfermedades metabólicas, la carga sin tratamiento aumentaría significativamente (77,6%), principalmente debido a la reducción de la esperanza de vida sin terapias de sustitución enzimática y a la posible necesidad de atención permanente en salud mental para pacientes con fenilcetonuria. Para trastornos inmunológicos, la carga sin tratamiento aumentaría en un 81,4%, debido en parte a la reducción de la mortalidad de los MMHH. En enfermedades hematológicas, en ausencia de tratamiento, el aumento de la carga sería del 24,7%, ya que los pacientes requerirían cuidados adicionales y tendrían más absentismo laboral, resultando en una mayor pérdida de productividad. En enfermedades congénitas, no existen opciones terapéuticas modificadoras de la enfermedad, solo tratamientos básicos para controlar síntomas específicos, por lo que el aumento de la carga sin tratamiento sería el menor dentro de las áreas terapéuticas más relevantes de EERR. Finalmente, en enfermedades neurológicas, la carga aumentaría un 6,5%, principalmente debido a la neurodegeneración acelerada y la necesidad de mayor atención médica y hospitalizaciones de los pacientes sin tratamiento (Figura 21).

Figura 21. Evaluación del valor de la carga de la enfermedad por paciente y año en enfermedades raras con y sin tratamiento (23 enfermedades raras), Alemania-Francia-Italia



De nuevo, estos hallazgos también demuestran que con tratamientos específicos se podrían reducir en hasta un 80% los costes indirectos asociados a ciertas enfermedades raras (especialmente en enfermedades me-

tabólicas, hematológicas e inmunológicas). Además, se ha concluido que la presencia de tratamientos no solo genera un valor positivo, aliviando la tensión financiera tanto en las familias como en el sistema de salud, sino que también se identifica como un factor crucial para evitar un aumento total del 28% en la carga económica por paciente con enfermedad rara al año en el escenario de la ausencia de opciones terapéuticas.

→ Costes directos

Los costes directos asociados a las enfermedades son un aspecto crítico de la gestión de recursos en el ámbito de la atención médica y cobran una relevancia notable en el campo de los MMHH. En este caso, el ahorro en costes directos se refiere a la capacidad de los tratamientos destinados a las EERR para reducir los costes derivados a las visitas médicas, hospitalizaciones y tratamientos cubiertos por el SNS, así como otros servicios sociales y sanitarios que requieren estos pacientes, mientras se busca mejorar su salud y calidad de vida.

A pesar de sus costes incrementales iniciales, el uso de MMHH a menudo se compensa con una reducción de otros costes directos sanitarios. A continuación, se presentan algunos ejemplos de cómo el uso de MMHH puede generar ahorros económicos a los sistemas sanitarios.

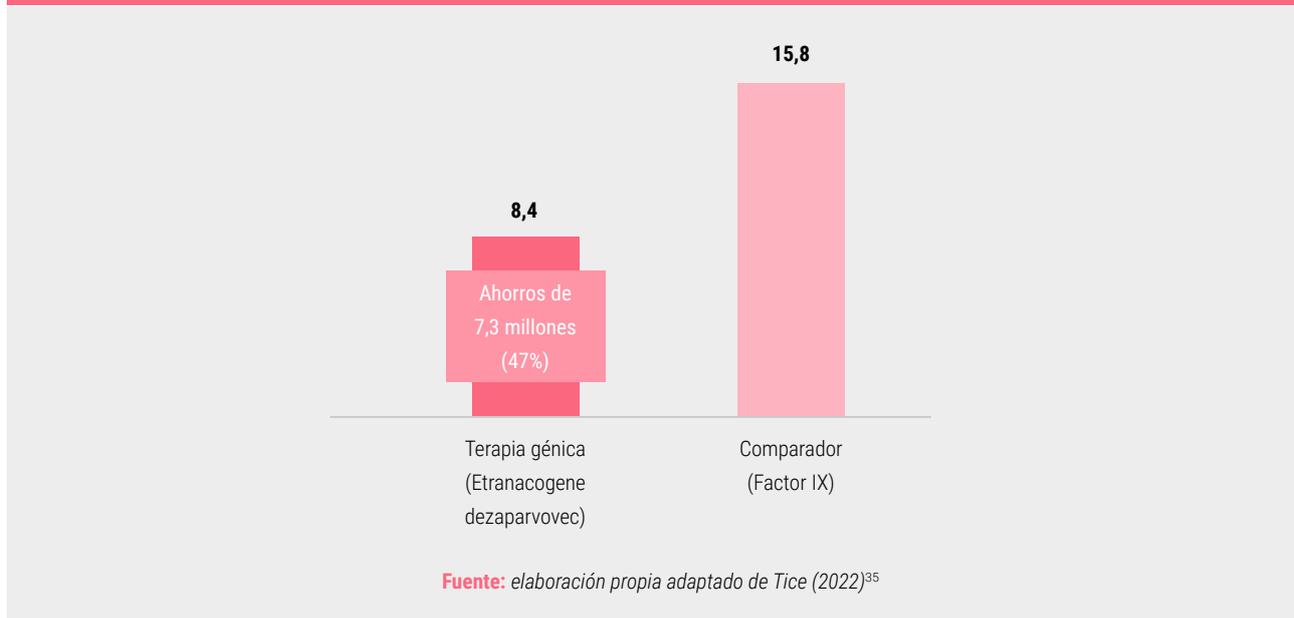
Hemofilia

Según un análisis llevado a cabo por el *Institute for Clinical & Economic Review* (ICER), las terapias génicas han demostrado generar ahorros económicos significativos en el ámbito de la hemofilia B, al mismo tiempo que ofrecen mayores resultados de salud en los pacientes, consolidándose como la opción dominante en comparación con sus alternativas (ver Figura 22)³⁵.

El tratamiento con la terapia génica etranacogene dezaparovec estaría asociado a un coste de 8,4 millones de dólares (incluyendo 953.000 en costes no farmacológicos) a lo largo de la vida del paciente, en contraposición a los 15,8 millones de dólares asociados al tratamiento semanal con factor IX (lo que implica un ahorro de 7,3 millones, equivalente al 47%). Este enfoque terapéutico también se traduce en mejoras en AVAC, con un valor de 17,98 en comparación con 17,31, y una reducción en el número total de episodios de hemorragia (182 con la terapia génica vs. 247 con el comparador), lo que lo convertiría en la opción dominante³⁵.

El valor social de los medicamentos huérfanos

Figura 22. Costes directos de por vida por paciente con hemofilia tratado con terapias génicas frente a sus comparadores, en millones de dólares



Asimismo, cabe destacar que la profilaxis primaria es el tratamiento estándar emergente para los niños con hemofilia grave y se ha demostrado que la profilaxis adaptada (dosis escalonada), que comienza con una frecuencia baja y aumenta con las hemorragias repetidas, puede prevenir la artropatía a un coste menor que la profilaxis estándar. En concreto, la profilaxis adaptada con dosis escalonada tiene un coste adicional de 3.192 dólares por hemorragia articular evitada, mientras que la profilaxis estándar tiene un coste adicional de 9.046 dólares por hemorragia articular evitada en comparación con la dosis escalonada. Por lo tanto, el ahorro al utilizar la profilaxis adaptada con dosis escalonada en comparación con el régimen profiláctico estándar sería de 5.854 dólares por hemorragia articular evitada³⁶.

Fibrosis quística

En el ámbito de la fibrosis quística (FQ), el elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor se destaca como un modulador altamente eficaz del receptor de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), generando beneficios clínicos notables, como el aumento del FEV1¹, la reducción del cloruro en el sudor y la disminución de las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ³⁷.

En un estudio retrospectivo realizado en la clínica de FQ de Kaiser Permanente, que incluyó a 31 pacientes, se evaluaron los costes de hospitalización en los 3 años previos a la introducción de este medicamento en 2020. Estos costes se compararon con los incurridos durante el año 2020. A partir de la implementación del elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ningún paciente requirió hospitalización, lo que resultó en la ausencia de costes hospitalarios, mientras que en los años anteriores al tratamiento, los costes anuales de hospitalización ascendían a 2,5 millones de dólares. En otras palabras, se logró un ahorro del 100% en esta categoría de costes, representando 2,5 millones de dólares anuales³⁷. Estos ahorros desempeñaron un papel significativo en la compensación de los costes farmacéuticos, siendo más pronunciados en pacientes con enfermedad pulmonar grave (12 de los 31 pacientes estudiados), quienes representaban el 80% de todos los costes de hospitalización. En este subgrupo, los ahorros en costes hospitalarios compensaron el 75% de los gastos en medicamentos³⁷.

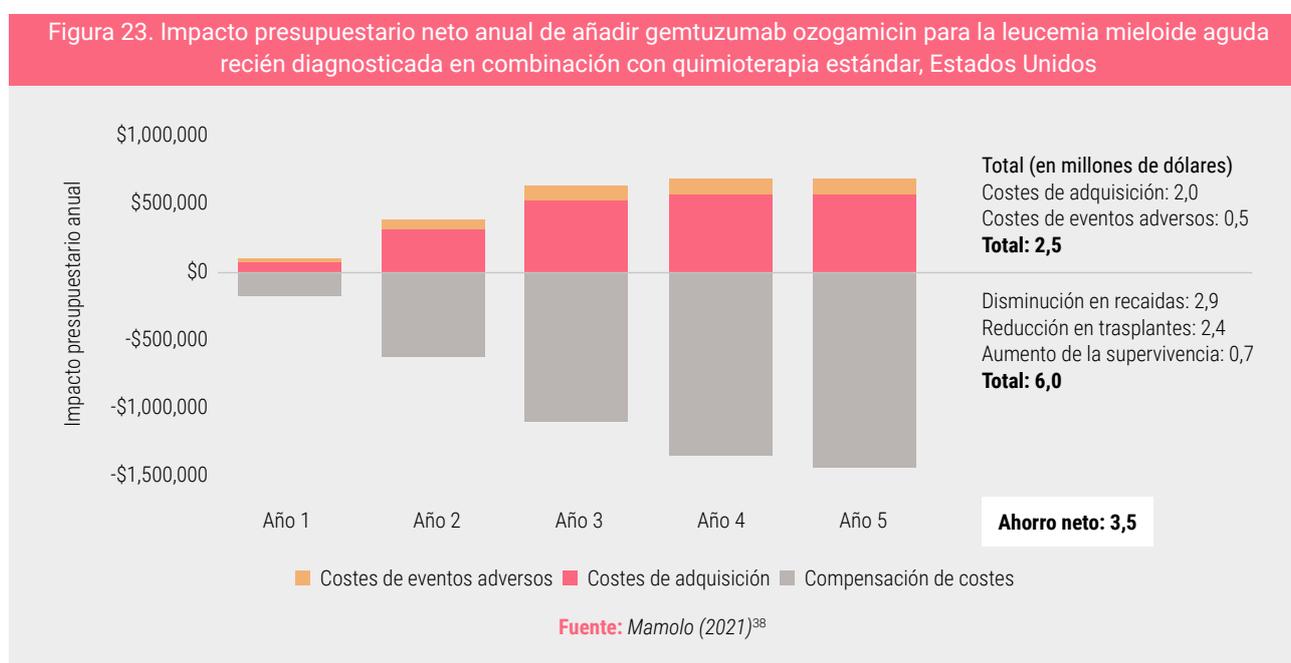
¹ FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Es un parámetro utilizado en las pruebas de función pulmonar para medir la cantidad de aire que una persona puede exhalar en el primer segundo de una espiración forzada después de una inhalación profunda. El valor del FEV1 se expresa en litros o en porcentaje del volumen pulmonar total y proporciona información sobre la obstrucción de las vías respiratorias y la gravedad de la enfermedad pulmonar

Leucemia mieloide aguda

Gemtuzumab ozogamicin (GO) es utilizado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y positiva para CD33 (CD33+), así como para pacientes adultos y pediátricos con LMA en recaída/refractaria (R/R) y positiva para CD33 (CD33+)³⁸.

En Estados Unidos, se utilizaron modelos económicos para estimar el impacto presupuestario de la introducción de GO en combinación con quimioterapia, frente a la utilización de quimioterapia, para un periodo de 5 años, dentro de un plan de salud con un millón de afiliados³⁸.

En el periodo estudiado, se estimó un total de 2,5 millones de dólares en costes de adquisición y de eventos adversos. Sin embargo, los beneficios relacionados con un menor número de recaídas sufridas, de trasplantes y en una mayor supervivencia fueron estimados en 6,0 millones de dólares (2,9; 2,4 y 0,7, respectivamente), lo que representa un ahorro total de 2,4 veces el coste de adquisición y eventos adversos (Figura 23)³⁸.

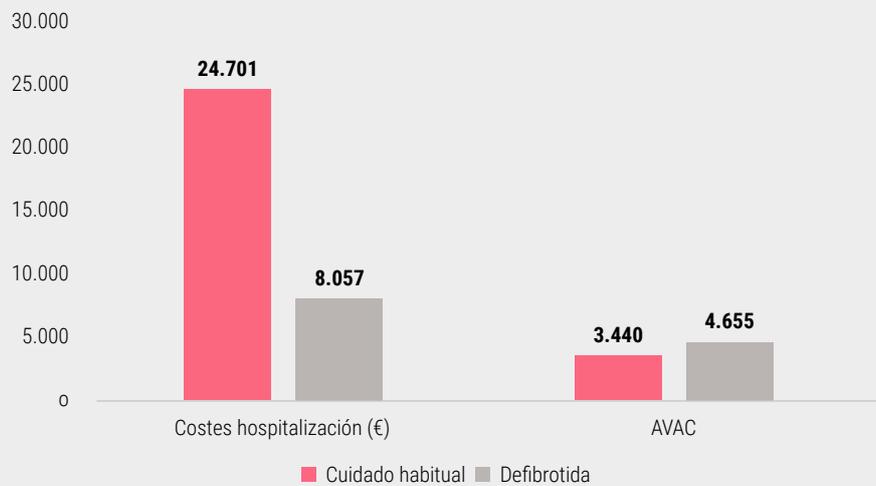


Enfermedad veno-oclusiva

La enfermedad veno-oclusiva (EVO) constituye una condición impredecible que representa una de las principales causas de mortalidad posterior a los trasplantes de células hematopoyéticas. Sin tratamiento, los pacientes con EVO grave pueden fallecer en cuestión de días o semanas después del trasplante³⁹. La defibrotida está indicada para el tratamiento de la EVO grave, también conocida como síndrome obstructivo sinusoidal (SOS) en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas³⁹.

Mediante la aplicación de un modelo Markov, se estimaron los costes de hospitalización y los resultados en salud asociados con la introducción de la defibrotida en comparación con el cuidado habitual (cuidados de apoyo) en España, durante un período de un año. La incorporación de este medicamento resultaría en reducciones del 67% en los costes de hospitalización (8.057€ por paciente tratado con defibrotida frente a 24.701€ con el cuidado habitual) y mejoras del 35% en calidad de vida (defibrotida: 4.655 AVAC; tratamiento habitual: 3.440). Estos ahorros en hospitalizaciones compensarían en un 33% el coste de adquisición del medicamento (Figura 24)³⁹.

Figura 24. Costes de hospitalización y resultados en salud asociados al uso de fibrotida en comparación con el cuidado habitual en el tratamiento de la enfermedad veno-oclusiva grave en España, 1 año



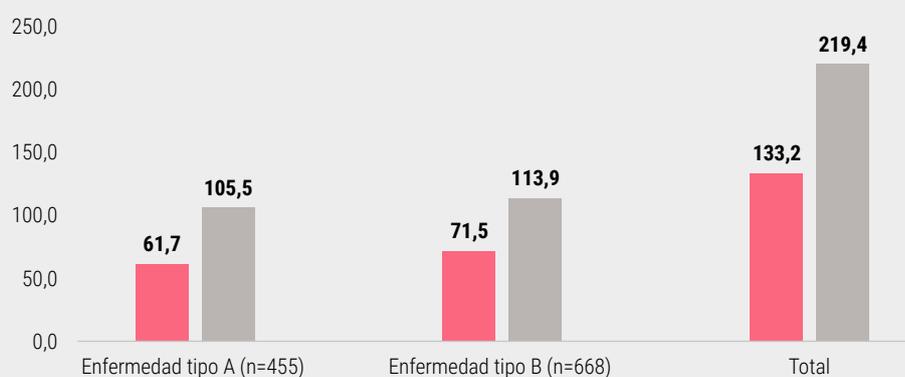
Fuente: Carcedo Rodriguez (2021)³⁹

Botulismo infantil

El botulismo infantil es una enfermedad infecciosa aguda y potencialmente letal en bebés, que ocasiona una parálisis flácida⁴⁰. Antes de la introducción de la Inmunoglobulina Intravenosa para el Botulismo Humano (BIG-IV) en Estados Unidos en 2003, el tratamiento para pacientes con botulismo infantil se limitaba a cuidados nutricionales y apoyo respiratorio. Los pacientes gravemente paralizados a menudo requerían hospitalización durante varios meses antes de recuperar la fuerza suficiente para ser dados de alta⁴⁰.

En el período comprendido entre 2003 y 2015, BIG-IV fue administrado a 1.192 pacientes con botulismo infantil en los Estados Unidos, representando el 100% de los casos en este país. Un estudio basado en datos reales de la práctica clínica evaluó los beneficios económicos de este medicamento, asociados a reducciones en hospitalización, comparándolos con datos del grupo de placebo del ensayo clínico realizado antes de su introducción. Se estimó que la duración acumulativa de la estancia hospitalaria evitada y los gastos hospitalarios acumulativos evitados mediante el uso de BIG-IV de 2003 a 2015 fueron de 66,9 años (promedio de días por paciente: 2,2; placebo: 5,7) y 86,2 millones de dólares (promedio de gastos hospitalarios por paciente: BIG-IV: 118,6 mil dólares; placebo: 207,5 mil dólares), respectivamente (Figura 25)⁴⁰.

Figura 25. Costes de hospitalización para el tratamiento del botulismo infantil en Estados Unidos, 2003-2015, en millones de dólares



■ Costes de hospitalización 2003-2015 con BIG-IV ■ Costes de hospitalización 2003-2015 si no hubiesen sido tratados con BIG-IV

Fuente: Payne (2018)⁴⁰

→ Costes indirectos

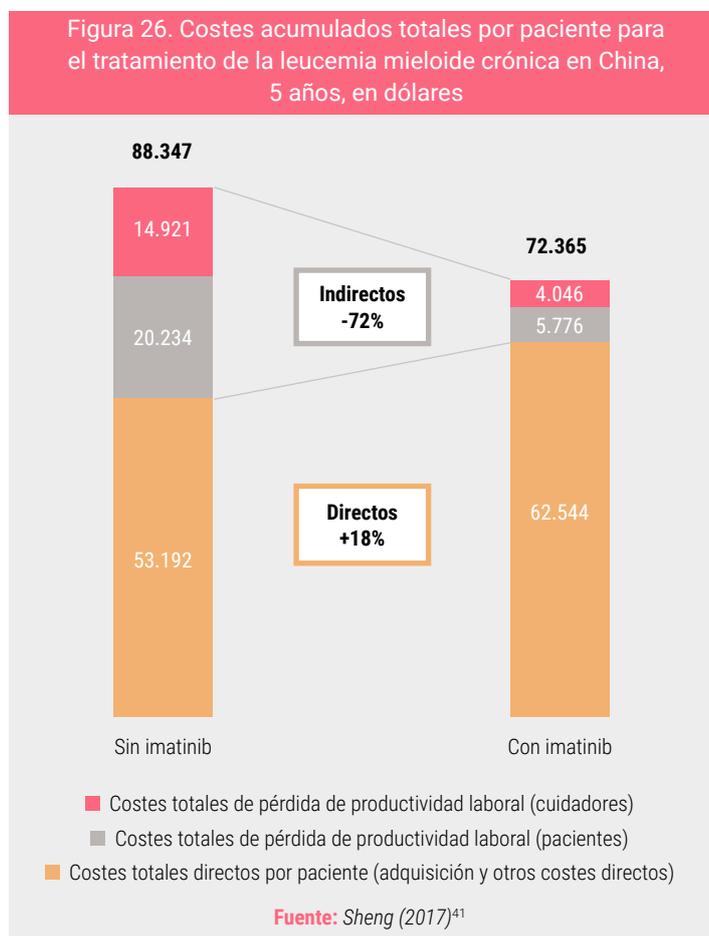
Los medicamentos huérfanos no solo generan ahorros al sistema sanitario gracias al mejor estado de salud del paciente y a la reducción en el uso de recursos no farmacológicos, sino que también posibilitan que los afectados por una enfermedad rara puedan reincorporarse a sus actividades cotidianas, incluyendo el ámbito escolar o laboral. Estos beneficios en costes indirectos a menudo no se limitan únicamente a la persona que padece la enfermedad rara, sino que trascienden al resto de su entorno, especialmente en el caso de niños/as o cuando el paciente requiere sustanciales cuidados personales. A continuación, se presentan ejemplos concretos de los escasos estudios que han evaluado cómo los tratamientos dirigidos a EERR reducen la carga económica asociada a los costes indirectos.

Leucemia mieloide crónica

Según se ha publicado, la introducción de imatinib, un inhibidor oral de la tirosina quinasa, ha transformado radicalmente el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), logrando un impacto sustancial en la prolongación de la vida de los pacientes y en la mejora de su calidad de vida tras el diagnóstico, convirtiendo la LMC en una enfermedad crónica. Los resultados del ensayo clínico pivotal a siete años revelaron una tasa de supervivencia general del 86% para los pacientes tratados con imatinib, con bajas tasas de recaída y progresión, presentando una supervivencia global estimada sin progresión del 93% a los 7 años⁴¹.

Para proyectar la eficacia clínica y el coste a largo plazo (5 años) de la cobertura de un seguro con y sin imatinib como tratamiento de primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en China, desde una perspectiva social, se diseñó un modelo económico basado en datos de práctica clínica real, lo que permitió estimar los ahorros relacionados con la pérdida de productividad tanto de los cuidadores como de los pacientes

con LMC tratados con este medicamento⁴¹. En términos de costes acumulados por el paciente a lo largo de 5 años, se observaron reducciones del 72% en los costes asociados a la productividad laboral de pacientes y cuidadores con el uso de imatinib. Así, durante este período, los costes indirectos totales acumulados ascendieron a 35.155 dólares por paciente no tratado con imatinib (de los cuales 20.234 dólares estaban relacionados con pérdidas de productividad laboral de los pacientes y 14.921 dólares con pérdidas de productividad laboral de los cuidadores), en comparación con 9.821 dólares (5.776\$; 4.046\$) por cada paciente tratado con el fármaco⁴¹. Esta reducción en costes indirectos compensó el incremento en costes directos (sobre todo, por el coste de adquisición) derivados del tratamiento, traduciéndose en un ahorro neto de costes totales para la sociedad. En última instancia, el coste total (directo e indirecto) por paciente a los 5 años fue de 88.347 dólares para los pacientes no tratados, frente a 72.365 dólares por cada paciente tratado (Figura 26)⁴¹. Este es un ejemplo de la importancia que juega la consideración de la perspectiva social al evaluar el impacto total de los medicamentos huérfanos.



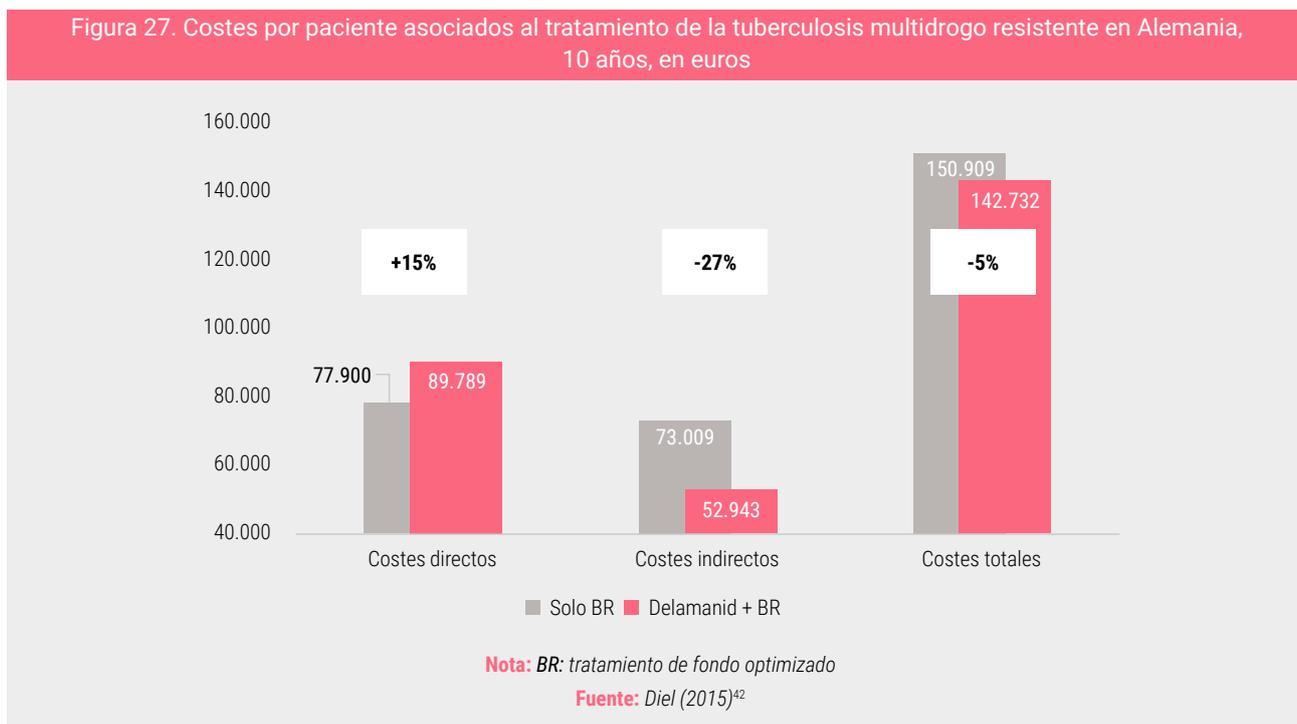
El valor social de los medicamentos huérfanos

Tuberculosis multidrogo resistente

En el ámbito de la tuberculosis multidrogo resistente (TC MDR), los resultados de los ensayos pivotales de delamanid indican que la administración conjunta con un régimen de tratamiento de fondo optimizado (BR, por sus siglas en inglés ["*background regimen*"]) de medicamentos antituberculosos mejora de manera significativa las tasas de conversión de cultivo de esputo a los dos meses, en comparación con un BR más placebo⁴².

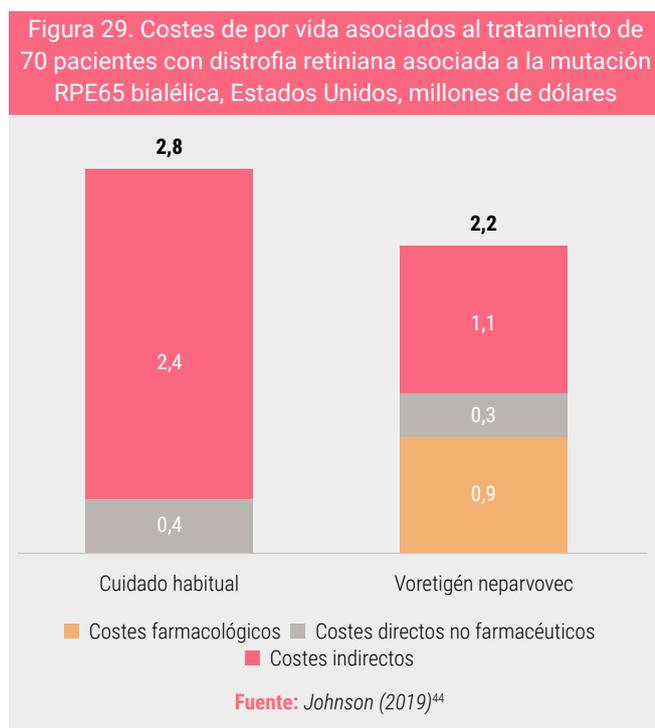
Un modelo económico elaborado en Alemania exploró los costes y beneficios asociados con la adición de delamanid al BR y los contrastó con el uso exclusivo del BR. El análisis incorporó tanto costes directos como indirectos. A lo largo de un horizonte temporal de 10 años, los costes totales por paciente con TB MDR tratado con delamanid durante 6 meses más BR ascendieron a 142.732 euros, generando 8,47 AVAC. En contraste, los costes totales y los AVAC para el BR exclusivo fueron de 150.909 euros y 6,13, respectivamente. Por lo tanto, la incorporación de delamanid al BR representó un ahorro total del 5% por paciente tratado⁴².

La disminución en los costes totales se atribuyó exclusivamente a una reducción del 27% en los costes indirectos. Así, mientras que los costes directos aumentaron en un 15%, pasando de 77.900 euros con solo BR a 88.789 euros con delamanid + BR, los costes indirectos descendieron de 73.009 euros a 52.943 euros, respectivamente (Figura 27)⁴².



Neumonía intersticial idiopática

Según un estudio realizado con 20 pacientes con neumonía intersticial idiopática (NII), el antibiótico cotrimoxazol evidenció mejoras significativas en aspectos clínicos, como la capacidad pulmonar⁴³. Posteriormente, en un estudio realizado con 80 pacientes, se evaluaron la eficacia, la seguridad y los costes de agregar cotrimoxazol al tratamiento estándar de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la forma más prevalente de la NII en Reino Unido⁴³. Según los resultados obtenidos, los costes indirectos anuales asociados a tratar a todos los pacientes con esta afección en Reino Unido se redujeron en un 14%. Estos costes se situaron en 135,7 millones de libras esterlinas con placebo, en contraste con 116,4 millones de libras esterlinas con la utilización de cotrimoxazol. Esta reducción permitió reducir los costes totales, generando ahorros, ya que los costes indirectos representaban el 80% de todos los costes para tratar la enfermedad (Figura 28)⁴³.



Distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica

Otro ejemplo lo encontramos en el ámbito de la distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica, una patología retiniana ultra-rara y gravemente progresiva. Voretigén neparvovec ha sido la primera terapia génica dirigida a la atención de pacientes con esta patología. Un modelo económico ha estimado los costes y beneficios asociados a la implementación de esta terapia en 70 pacientes afectados por esta enfermedad, desde una perspectiva social, en los Estados Unidos, considerando un horizonte temporal de la vida del paciente. Voretigén neparvovec ha demostrado generar más AVAC (18,1 frente a 8,6) y menores costes totales (2,2 millones de dólares frente a 2,8 millones de dólares) que el cuidado estándar de la patología⁴⁴.

Concretamente, se han observado ahorros tanto en los costes directos no farmacológicos asociados al uso de este medicamento (0,3 millones de dólares frente a 0,4 millones de dólares) como en los costes indirectos (1,1 millones de dólares frente a 2,4 millones de dólares), compensando así el coste farmacológico del medicamento (de unos 0,9 millones de dólares) (Figura 29)⁴⁴.

Angioedema hereditario

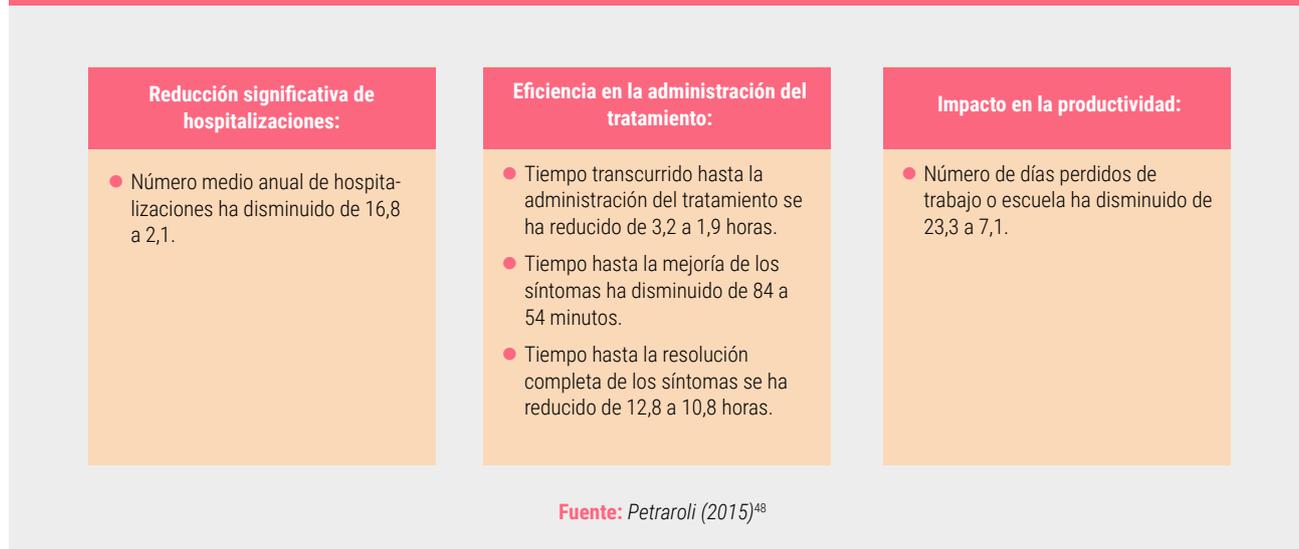
Finalmente, el angioedema hereditario (AEH) se manifiesta a través de ataques agudos caracterizados por inflamación repentina, dolor y una significativa disminución en la calidad de vida. Se han desarrollado diversos fármacos innovadores para el tratamiento de estos ataques agudos y la prevención de su recurrencia (inhibidores de la esterasa C1 humana y anticuerpos monoclonales), que han reducido de manera drástica la carga asociada a esta enfermedad, al mejorar la salud y reducir la discapacidad, permitiendo la continuidad laboral y escolar y mejorando la calidad de vida y la supervivencia^{45,46}.

La pérdida de oportunidades educativas y profesionales es frecuente con esta enfermedad. Por ejemplo, un estudio sobre la carga socioeconómica del AEH llevado a cabo en varios países de la UE, entre ellos España, reveló que los pacientes experimentan impactos significativos en su productividad, al perder en promedio 20 días de trabajo o estudio al año debido a las implicaciones de esta enfermedad, con un mayor absentismo cuando los ataques eran frecuentes o generaban un elevado grado de dolor⁴⁷. El 57% de los pacientes que sufrían crisis al menos una vez al mes afirmaron que el AEH había obstaculizado su carrera profesional o su formación, en comparación con el 41% de los pacientes con crisis menos de una vez al mes.

El valor social de los medicamentos huérfanos

La disponibilidad de tratamientos y, además, la capacidad de los pacientes para autoadministrar sus terapias ha demostrado tener impactos positivos en la productividad laboral. En concreto, la autoadministración de la terapia con el inhibidor de la esterasa C1 ha demostrado notables mejoras en varios aspectos clave en comparación con la terapia administrada en el hospital o en urgencias entre los que destaca una reducción del 65,5% en los días de trabajo o escuela perdidos (Figura 30).

Figura 30. Aspectos de mejora con la terapia administrada en el hospital o en urgencias en comparación con la autoadministración del inhibidor de la esterasa C1



Referencias bibliográficas

1. Farmaindustria. Proposals for Improving Patient Access to Orphan Medicines. 2023.
2. Zozaya, N, Villoro, R, Hidalgo, A, Sanz A, Grupo de Expertos RADEEV. Guía Metodológica de Evaluación Económica aplicada a Medicamentos Huérfanos. Instituto Max Weber. Madrid; 2015.
3. Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A. The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):163, doi: 10.1186/s13023-022-02299-5.
4. Lichtenberg F. The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV. National Bureau of Economic Research; 2001.
5. Lichtenberg FR. The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007. *Eur J Health Econ HEPAC Dordr.* 2013;14(1):41-56, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-011-0349-4>.
6. Chambers JD, Thorat T, Wilkinson CL, Salem M, Subedi P, Kamal-Bahl SJ, et al. Estimating Population Health Benefits Associated with Specialty and Traditional Drugs in the Year Following Product Approval. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017;15(2):227-35, doi: 10.1007/s40258-016-0291-9.
7. Wilsdon, Tim, Pistollato, Michele, Lawlor, Ryan. An evaluation of the economic and societal impact of the orphan medicine regulation. London: Charles River Associates; 2017.
8. Chambers JD, Silver MC, Berklein FC, Cohen JT, Neumann PJ. Orphan Drugs Offer Larger Health Gains but Less Favorable Cost-effectiveness than Non-orphan Drugs. *J Gen Intern Med.* 2020;35(9):2629, doi: 10.1007/s11606-020-05805-2.
9. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, Martínez-García C. The Burden of Rare Cancers in Europe. En: Posada de la Paz M, Groft SC, editores. *Rare Diseases Epidemiology.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. p. 285-303.
10. ESMO. Rare Cancers in Europe. [accedido 1 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/policy/rare-cancers-working-group/rare-cancers-in-europe>.
11. Bhurke S. Updates from #ASCO23 and EHA on the efficacy and safety of ivosidenib, including molecular characterization and long-term follow-up in patients with mutant IDH1 AML and R/R MDS. 2023.
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(20):4149-55, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848.
13. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood.* 2023;141(14):1675-84, doi: 10.1182/blood.2022018730.
14. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1664-9, doi: 10.1200/JCO.22.00642.
15. 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.
16. EMA. Kimmtrak. Epar. Medicine overview. 2022.
17. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J-F, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196-206, doi: 10.1056/NEJMoa2103485.
18. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Defitelio. 2018.
19. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010-20, doi: 10.1056/NEJMoa1501365.
20. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1898-907, doi: 10.1056/NEJMoa1712649.
21. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):27-38, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.006.

El valor social de los medicamentos huérfanos

22. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksózen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J, et al. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrinemia in Clinical Practice. *JAMA Dermatol.* 2020;156(5):570-5, doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0352.

23. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mólken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:75, doi: 10.1186/1750-1172-9-75.

24. Carretero Colomer M. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Abordaje de una enfermedad rara. *Offarm.* 1 de marzo de 2009;28(3):60-1.

25. Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Med Decis Making.* 2014;34(8):1016-29, doi: 10.1177/0272989X14539731.

26. Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *J Med Econ.* 2022;25(1):783-91, doi: 10.1080/13696998.2022.2077550.

27. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;390(10097):849-60, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.

28. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Spinraza. 2017.

29. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol.* 2019;100:3-11, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007.

30. Kohn DB, Booth C, Shaw KL, Xu-Bayford J, Garabedian E, Trevisan V, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med.* 2021;384(21):2002, doi: 10.1056/NEJMoa2027675.

31. Fumagalli F, Calbi V, Sora MGN, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *The Lancet.* 2022;399(10322):372-83, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1.

32. Mehta S, Sastry BKS, Souza R, Torbicki A, Ghofrani H-A, Channick RN, et al. Macitentan Improves Health-Related Quality of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Randomized Controlled SERAPHIN Trial. *Chest.* 2017;151(1):106-18, doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1473.

33. Andreu P, Karam J, Child C, Chiesi G, Cioffi G. The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation. 2022.

34. Andreu P, Atay NJ, Piccinini E, Chiesi G, Cioffi G. Rare disease burden of care and the economic impact on citizens in Germany, France and Italy. 2023.

35. Tice J, Walton S, Herce-Hagiwara B, Fahim S, Moradi A, Sarker J, et al. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review. 2022.

36. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-Utility Analysis of Primary Prophylaxis versus Treatment On-Demand for Individuals with Severe Haemophilia. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(11):759-74, doi: 10.2165/00019053-200220110-00005.

37. Walter E, Bass J, Franklin TN. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor on hospital days and costs: A single-center experience. *Pediatr Pulmonol.* 2020:352-3.

38. Mamolo C, Welch V, Walter RB, Cappelleri JC, Brockbank J, Cawson M, et al. Budget Impact Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Pharmacoeconomics.* 2021;39(1):121-31, doi: 10.1007/s40273-020-00976-6.

39. Carcedo Rodríguez D, Artola Urain T, China Rodríguez A, García Torres E, González Vicent M, Gutiérrez García G, et al. Cost-effectiveness analysis of defibrotide in the treatment of patients with severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome with multiorgan dysfunction following hematopoietic cell transplantation in Spain. *J Med Econ.* 2021;24(1):628-36, doi: 10.1080/13696998.2021.1916749.

40. Payne JR, Khouri JM, Jewell NP, Arnon SS. Efficacy of Human Botulinum Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism: The First 12 Years Post Licensure. *J Pediatr.* 2018;193:172-7, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.035.

41. Sheng G, Chen S, Dong C, Zhang R, Miao M, Wu D, et al. Societal implications of medical insurance coverage for imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia in China: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ.* 2017;20(4):371-81, doi: 10.1080/13696998.2016.1271336.

42. Diel R, Hittel N, Schaberg T. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delyba™ to background regimens in Germany. *Respir Med.* 2015;109(5):632-41, doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.017.

43. Wilson ECF, Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, Parfrey H, Clark AB, et al. Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the Addition of Co-Trimoxazole: An Economic Evaluation Alongside a Randomised Controlled Trial. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(1):87-99, doi: 10.1007/s40273-013-0112-z.

44. Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(10):1115-23, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.2512.

45. Lumry WR. Hereditary Angioedema: The Economics of Treatment of an Orphan Disease. *Front Med.* 2018;5:22, doi: 10.3389/fmed.2018.00022.

46. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):1-16, doi: 10.18176/jiaci.0653.

47. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisis Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:99, doi: 10.1186/1750-1172-9-99.

48. Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, Barbarino A, Bova M, Spanò R, et al. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259-66, doi: 10.1159/000381341.

La opinión de agentes relevantes del sistema

5.1. Contexto y metodología

El objetivo de este cuestionario fue recabar la opinión de distintos agentes relevantes del sistema sanitario sobre los temas abordados en este informe. En concreto, la encuesta se dividió en cuatro bloques diferenciados, con un total de 20 preguntas. El primer bloque incluyó preguntas sobre los principales retos a los que se enfrentan los MMHH en el ámbito de la investigación, el acceso y los tiempos del proceso de autorización, evaluación y financiación. El segundo bloque se enfocó en los avances logrados en estas áreas, mientras que el tercer y cuarto bloque agruparon preguntas sobre posibles soluciones y el valor social de los MMHH (Figura 1).

Figura 1. Temas y número de preguntas incluidas en el cuestionario



Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

Se invitó a participar en esta encuesta online a 70 agentes de diferentes perfiles: gestores, clínicos, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, asociaciones de pacientes y sociedades científicas, entre otros. A la encuesta respondieron un total de 30 agentes (tasa de respuesta del 43%), siendo el grupo más representativo el de otros perfiles (economistas de la salud, investigadores y expertos en derecho sanitario) (30%) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las personas participantes en la encuesta, según su perfil

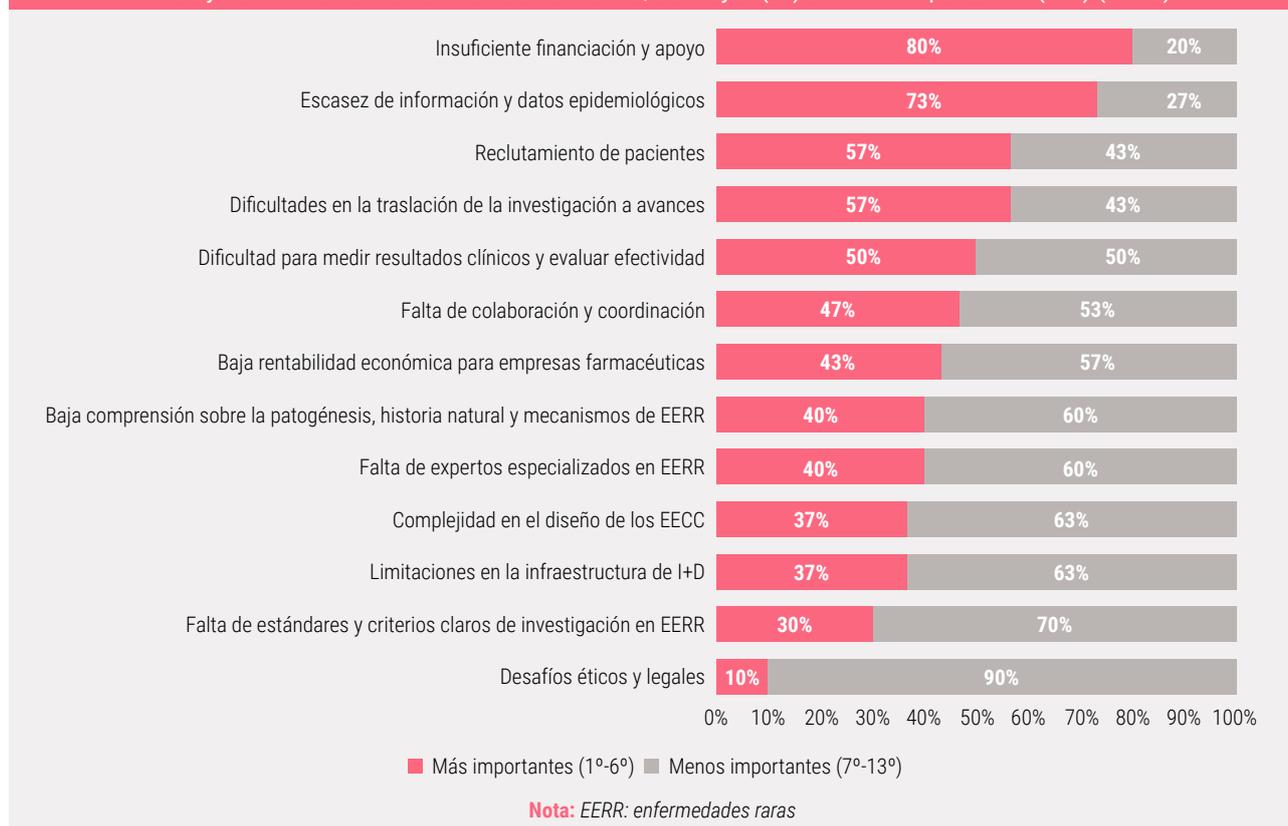
	Invitados	% invitados	Respuestas	% respuestas
Autoridades sanitarias	27	39%	8	27%
Sociedades científicas	14	20%	6	20%
Agencias HTA	8	11%	1	3%
Asociaciones de pacientes	7	10%	6	20%
Otros (economistas de la salud, investigadores, abogados...)	14	20%	9	30%
TOTAL	70	100%	30	100%

5.2. Análisis del cuestionario

→ Bloque I. Retos

En primer lugar, se pidió a los encuestados que ordenaran por importancia 13 retos en el ámbito de la investigación de EERR y desarrollo de MMHH. Para facilitar la interpretación de los datos, las respuestas se han dividido en “más importantes”, si fueron ordenadas en las posiciones 1ª a 6ª y “menos importantes” para las posiciones 7ª a 13ª. La insuficiente financiación y apoyo fue considerada como el reto más importante para el 80% de los agentes consultados. A su vez, otros retos votados como importantes fueron la escasez de información y datos epidemiológicos y el reclutamiento de pacientes. En cambio, los desafíos éticos y legales y la falta de estándares y criterios claros de investigación fueron los criterios valorados como menos importantes (Figura 2).

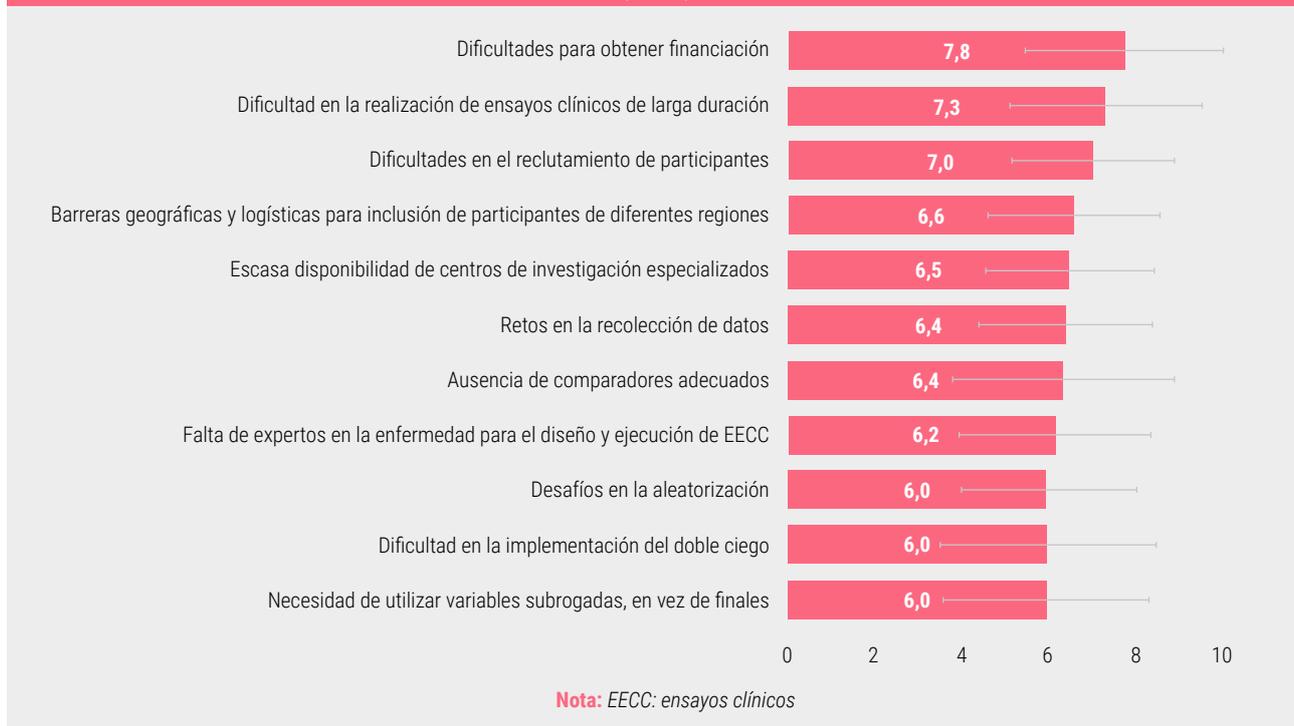
Figura 2. P1. Ordene por importancia los siguientes retos generales en el ámbito de la investigación de enfermedades raras y desarrollo de medicamentos huérfanos, de mayor (1º) a menor importancia (13º) (N=30)



La opinión de agentes relevantes del sistema

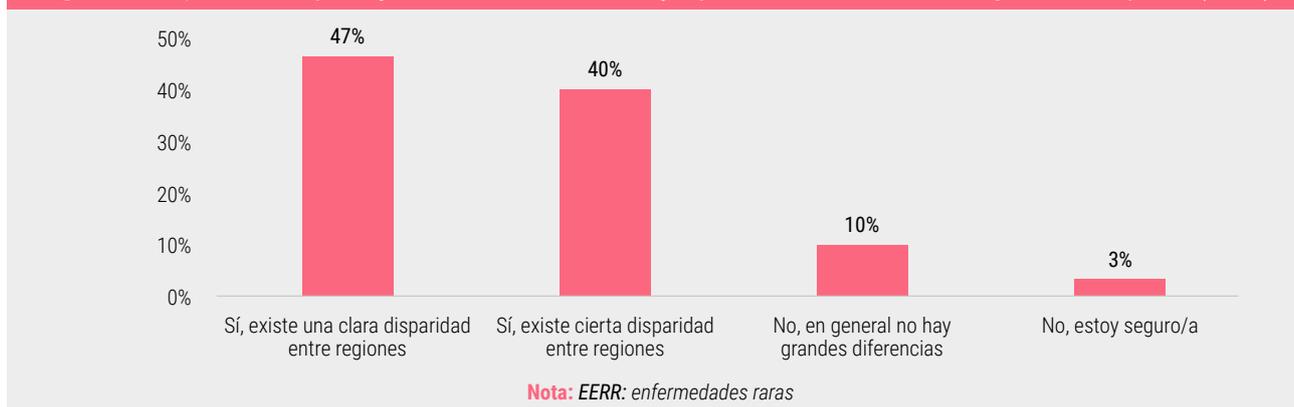
Posteriormente, se pidió a los encuestados que valoraran de 0 a 10 la importancia de 11 retos propuestos sobre ensayos clínicos (EECC) en MMHH. Los agentes señalaron las dificultades para obtener financiación y la dificultad para realizar EECC de larga duración, como los dos mayores retos, con una puntuación media de 7,8 y 7,3 puntos sobre 10, respectivamente. Por el contrario, la necesidad de utilizar variables subrogadas, la dificultad en la implementación del doble ciego y los desafíos en la aleatorización, fueron los retos valorados como menos importantes por los agentes, con 6,0 puntos de media. En base a la desviación típica (DT) de las respuestas, las dificultades en el reclutamiento de participantes y la escasa disponibilidad de centros de investigación especializados son las medidas en las que existe un mayor consenso (DT de 1,9 para ambos). Por otro lado, existe una mayor disparidad de opiniones sobre la ausencia de comparadores adecuados (DT: 2,6) y la dificultad en la implementación del doble ciego (DT: 2,5) (Figura 3).

Figura 3. P2. Valore de 0 a 10 los siguientes retos específicos para llevar a cabo ensayos clínicos de medicamentos huérfanos, donde 0 representa ninguna importancia y 10 mucha importancia (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)



En cuanto a si existen diferencias en el acceso y la equidad a los MMHH entre regiones, el 87% de los encuestados opina que sí existen diferencias. Casi la mitad de los encuestados (47%) opina que existen claras disparidades entre regiones. Por el contrario, el 10% de los agentes opina que en general no existen grandes diferencias (Figura 4).

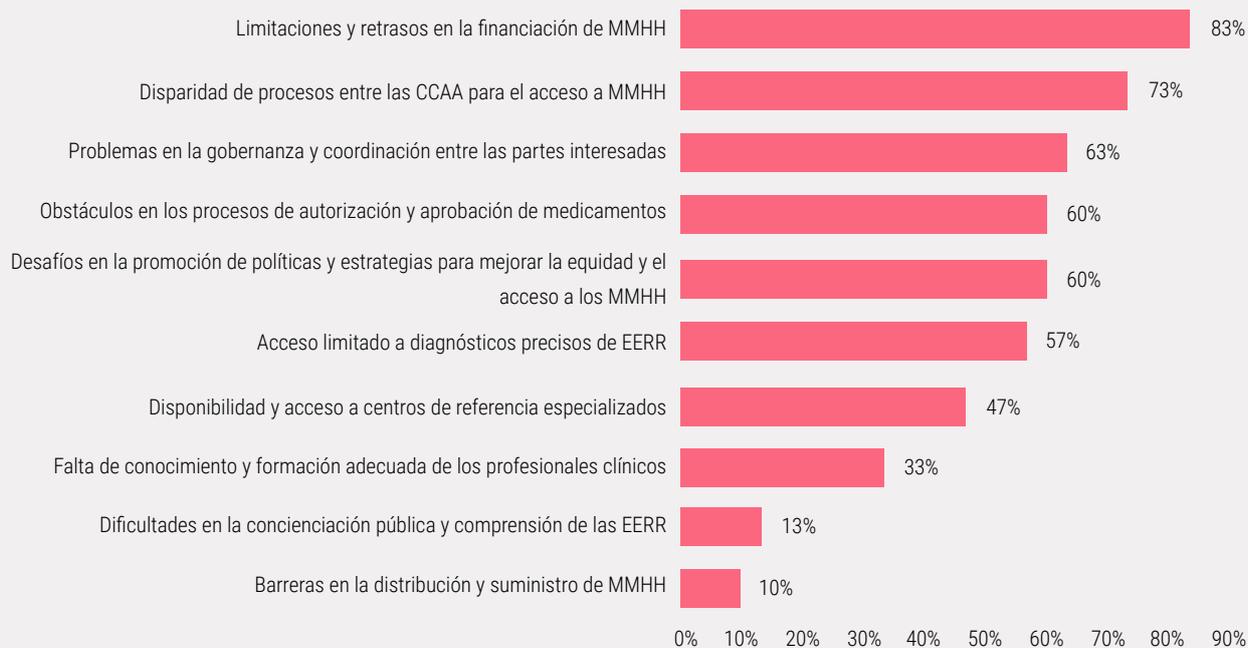
Figura 4. P3. ¿Considera que hay diferencias en el acceso y equidad a los MMHH entre regiones de España? (N=30)



Aspectos diferenciales de los Medicamentos Huérfanos y su valor desde una perspectiva social

En lo referente a los desafíos sobre equidad y acceso a los MMHH en España, se pidió a los expertos que seleccionaran los 5 desafíos más importantes en esa área. Los agentes seleccionaron las limitaciones y retrasos en la financiación y la disparidad de procesos entre las CCAA como los dos desafíos más importantes, seleccionados por el 83% y el 73% de los encuestados, respectivamente. Por otro lado, las barreras en la distribución y suministro de MMHH y la concienciación pública y la comprensión de las EERR son los retos menos importantes para los encuestados (Figura 5).

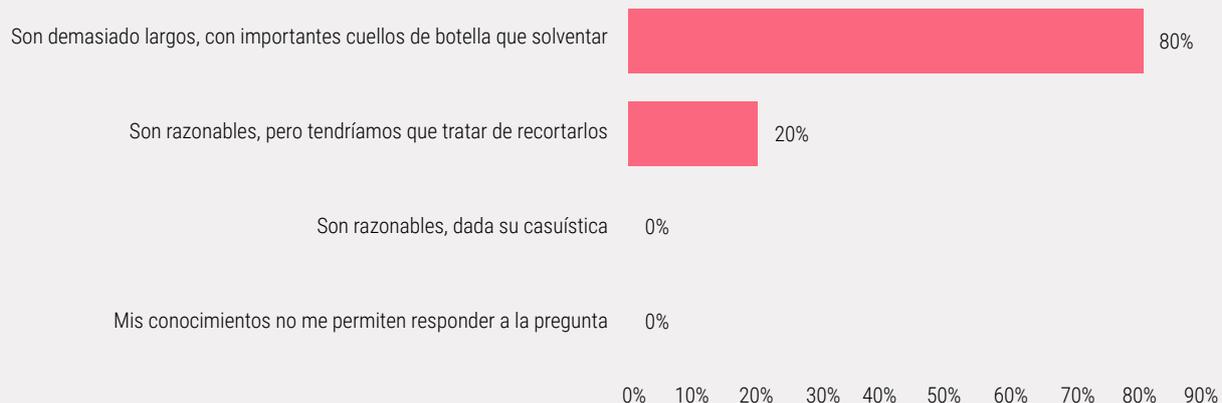
Figura 5. P4. ¿Cuáles cree que son los cinco desafíos que considera más importantes en cuanto a equidad y acceso a medicamentos huérfanos en España? (seleccione 5) (N=30)



Nota: CCAA: Comunidades Autónomas; EERR: enfermedades raras; MMHH: medicamentos huérfanos

Una amplia mayoría de los encuestados (80%) opina que los actuales tiempos del proceso de autorización, evaluación y fijación de precio de los medicamentos huérfanos en España son demasiado largos, con cuellos de botella que es preciso solventar. Así mismo, el 20% indica que son razonables, pero habría que intentar recortarlos. Resalta el hecho de que ninguno de los encuestados indicara que los actuales tiempos les parecen razonables (Figura 6).

Figura 6. P5. ¿Qué opina sobre los actuales tiempos del proceso general de autorización, evaluación y fijación de precio de los medicamentos huérfanos en España? (N=30)



La opinión de agentes relevantes del sistema

A continuación, se pidió a los agentes que valoraran la importancia de 13 ítems del proceso de autorización, evaluación y financiación de MMHH en el SNS, en comparación con los medicamentos destinados a tratar enfermedades prevalentes. El principal aspecto de los MMHH es la mayor incertidumbre en la medición del beneficio clínico y/o efectividad (8,8 de media sobre 10), seguido de la escasa agilidad de tiempos (8,1), los aspectos regulatorios y la falta de eficiencia del proceso (ambos con 8,0 de media). Por el contrario, la falta de esquemas de seguimiento (6,2), la duplicidad de evaluaciones y la falta de guías explícitas sobre evaluación económica son los aspectos menos importantes para los expertos (ambos con 6,4 de media). La principal diferencia respecto a las enfermedades prevalentes se encuentra en la incertidumbre en la medición del beneficio clínico, que pasa de ser el aspecto más importante en los MMHH, a ser el décimo para las enfermedades prevalentes. Así mismo, el exceso de burocracia, la falta de gobernanza y la legitimidad de las decisiones son aspectos más importantes en los MMHH que en los medicamentos para enfermedades prevalentes (Figura 7).

Figura 7. P6. Valor de 0 a 10 la importancia de los siguientes aspectos en el proceso de autorización, evaluación y financiación de medicamentos huérfanos en el SNS, en comparación con los medicamentos destinados a tratar enfermedades prevalentes, donde 0 representa ninguna importancia y 10 mucha importancia (puntuación promedio). (N=30)

Enfermedades raras		Enfermedades prevalentes	
8,8	Incertidumbre en medición del beneficio clínico y/o efectividad	6,7	Poca agilidad de tiempos
8,1	Poca agilidad de tiempos	6,7	Falta de eficiencia del proceso
8,0	Aspectos regulatorios	6,6	Falta de transparencia de los procesos
8,0	Falta de eficiencia del proceso	6,6	Aspectos regulatorios
7,4	Falta de transparencia de los procesos	6,5	Falta de recursos humanos para la ejecución del proceso
7,4	Exceso de burocracia	6,4	Falta de recursos económicos para la ejecución del proceso
7,3	Falta de gobernanza en la toma de decisiones	6,4	Falta de guías explícitas sobre evaluación económica
6,9	Falta de recursos económicos para la ejecución del proceso	6,1	Duplicidad de evaluaciones
6,7	Falta de recursos humanos para la ejecución del proceso	6,1	Falta de esquemas de seguimiento (bases de datos)
6,5	Legitimidad de las decisiones	5,9	Exceso de burocracia
6,4	Falta de guías explícitas sobre evaluación económica	5,8	Incertidumbre en medición del beneficio clínico y/o efectividad
6,4	Duplicidad de evaluaciones	5,5	Falta de gobernanza en la toma de decisiones
6,2	Falta de esquemas de seguimiento (bases de datos)	5,5	Legitimidad de las decisiones

→ Bloque II. Avances

En cuanto a las alternativas y técnicas de investigación que se han introducido para mejorar el diseño y ejecución de los ensayos clínicos en EERR, el 73% de los agentes eligieron la colaboración internacional y redes de investigación como el elemento más importante, seguido del uso de datos y controles históricos. Por el contrario, los encuestados dieron una menor importancia a los ensayos con n=1 (Tabla 2). Otras aportaciones que realizaron los expertos en el espacio abierto dedicado para ello fueron el empleo de estudios de extensión a largo plazo para reafirmar/descartar la evidencia, el uso de diseños “add-on” para minimizar el rechazo al placebo, la utilización de poblaciones enriquecidas y el empleo de diseños secuenciales para finalizar el ensayo tan pronto como se obtengan resultados definitivos.

Tabla 2. P7. Ordene, según importancia (de mayor a menor importancia), las alternativas y técnicas de investigación que se han introducido para mejorar el diseño y ejecución de los ensayos clínicos en enfermedades raras (puntuación promedio). (N=30)

	1º	2º	3º	4º	5º	Promedio
Colaboración internacional y redes de investigación	73%	7%	10%	0%	10%	1,7
Uso de datos históricos y controles históricos	13%	27%	20%	23%	17%	3,0
Ensayos clínicos adaptativos	7%	50%	27%	10%	7%	2,6
Ensayos clínicos basket	3%	13%	27%	47%	10%	3,5
Ensayos con n=1	3%	3%	17%	20%	57%	4,2

Según los encuestados, los programas especiales de autorizaciones de la EMA fue el avance que más impacto ha tenido en términos de acceso y equidad de MMHH, seguido de la regulación acerca de la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y los programas de acceso temprano o de uso compasivo. Por el contrario, el desarrollo de una estrategia nacional de EERR fue el avance con un menor impacto para el 43% de los expertos, aunque fue elegido como la medida con más impacto para el 10% de los expertos (Tabla 3).

Tabla 3. P8. ¿Cuáles son, en su opinión, los avances producidos que más impacto han tenido en términos de acceso y equidad a medicamentos huérfanos? (ordene de mayor a menor impacto, siendo 1º el mayor impacto y 6º el menor impacto) (N=30)

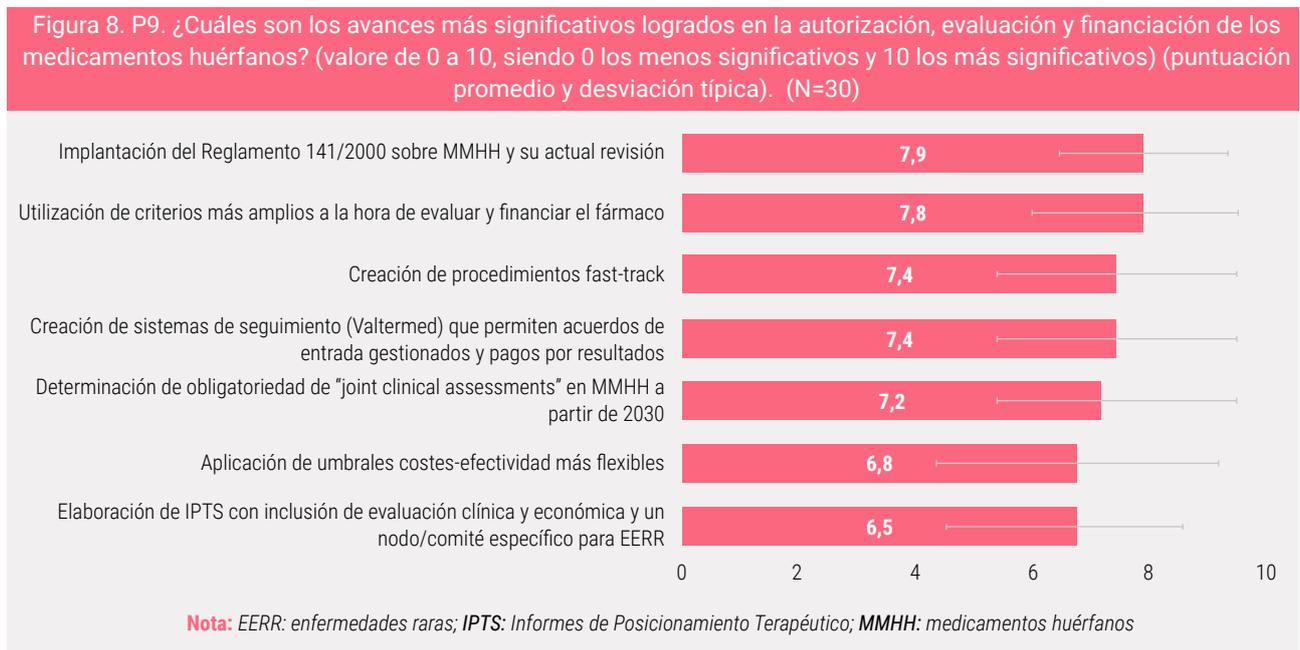
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	Promedio
Programas especiales de autorizaciones de la EMA (aprobación condicional, acelerada, excepcional)	47%	20%	17%	7%	3%	7%	2,2
La regulación (RD 1015/2009) acerca de la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales	20%	20%	27%	27%	0%	7%	2,9
Los programas de acceso temprano o de uso compasivo	17%	27%	13%	20%	20%	3%	3,1
El desarrollo de una estrategia nacional de enfermedades raras	10%	3%	10%	10%	23%	43%	4,6
El uso de acuerdos de pago por resultados para estos productos	3%	23%	20%	27%	3%	23%	3,7
La extensa red de CSUR en España	3%	7%	13%	10%	50%	17%	4,5

Nota: CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia; EMA: European Medicines Agency

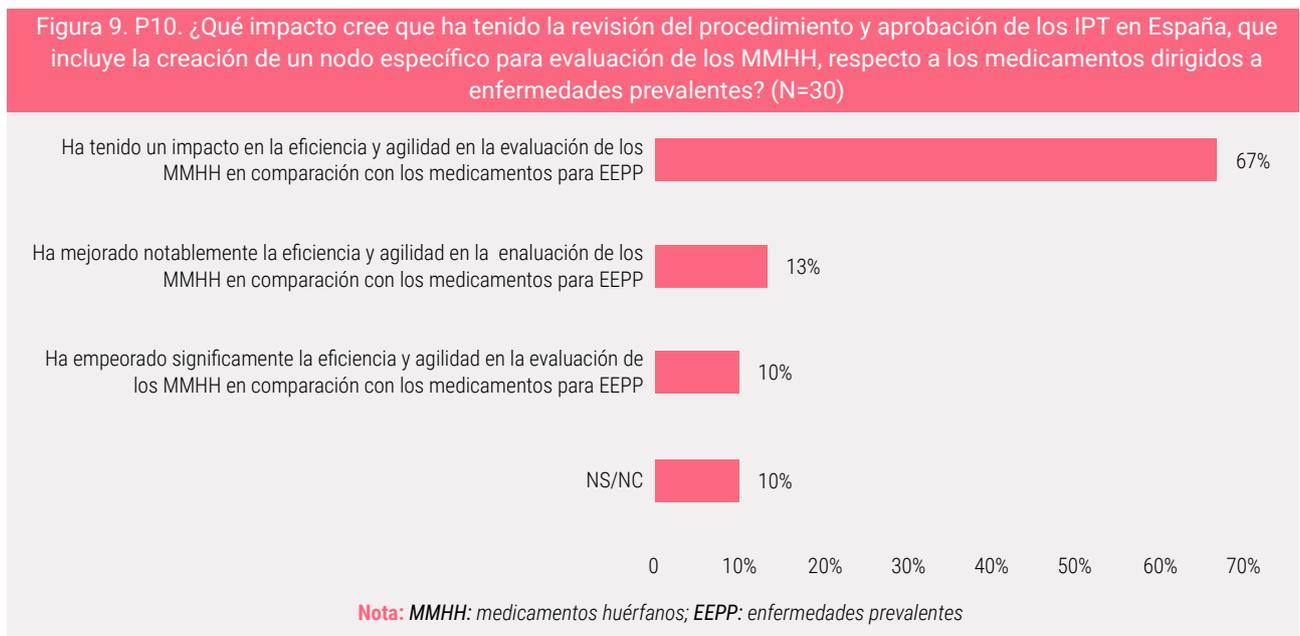
Los agentes señalaron la implantación del reglamento 141/2000 y la utilización de criterios más amplios a la hora de evaluar y financiar el fármaco, como los avances más significativos en la autorización, evaluación y financiación de los MMHH, con un 7,9 y 7,8 de nota media sobre 10, respectivamente. La elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) con la inclusión de la evaluación clínica y económica con un nodo/comité específico para EERR es el avance menos significativo para los expertos, con un 6,5 de nota media. Por otro lado, la implantación del Reglamento 141/2000, es el avance en el que ha habido un mayor consenso (DT:1,4), mientras que las mayores diferencias se encuentran en la determinación de obligatoriedad

La opinión de agentes relevantes del sistema

de "joint clinical assessments" en MMHH y la aplicación de umbrales coste-efectividad más flexibles (DT:2,4 para ambos avances) (Figura 8).



Para la mayoría de los agentes consultados (67%), la revisión del procedimiento y aprobación de los IPT en España, con un nodo específico de evaluación para MMHH, ha tenido un cierto impacto positivo en la eficiencia y agilidad en la evaluación de MMHH con respecto a los medicamentos para enfermedades prevalentes, mientras que para el 13% de los encuestados este impacto ha sido notable. Por el contrario, el 10% cree que esta revisión ha tenido un impacto negativo, empeorando significativamente la eficiencia y agilidad de la evaluación de los MMHH (Figura 9).

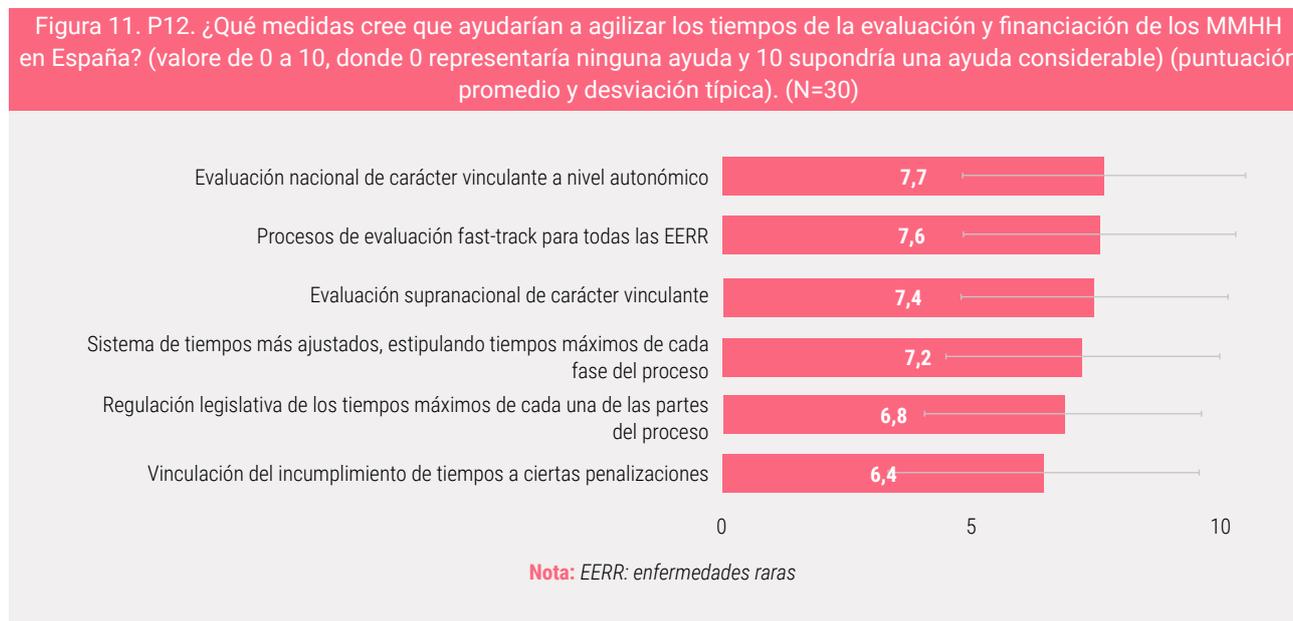


→ Bloque III. Soluciones

Incrementar la financiación en investigación y establecer colaboraciones público-privadas, fueron las dos medidas más apoyadas por los agentes consultados (seleccionadas por el 73% y 63%, respectivamente) para solucionar los retos existentes en el ámbito de la investigación y desarrollo de medicamentos dirigidos a tratar EERR. Por el contrario, aumentar la formación de los investigadores y facilitar el acceso a infraestructuras de investigación, solo fueron apoyadas por el 3% y el 20% de los expertos, respectivamente (Figura 10).



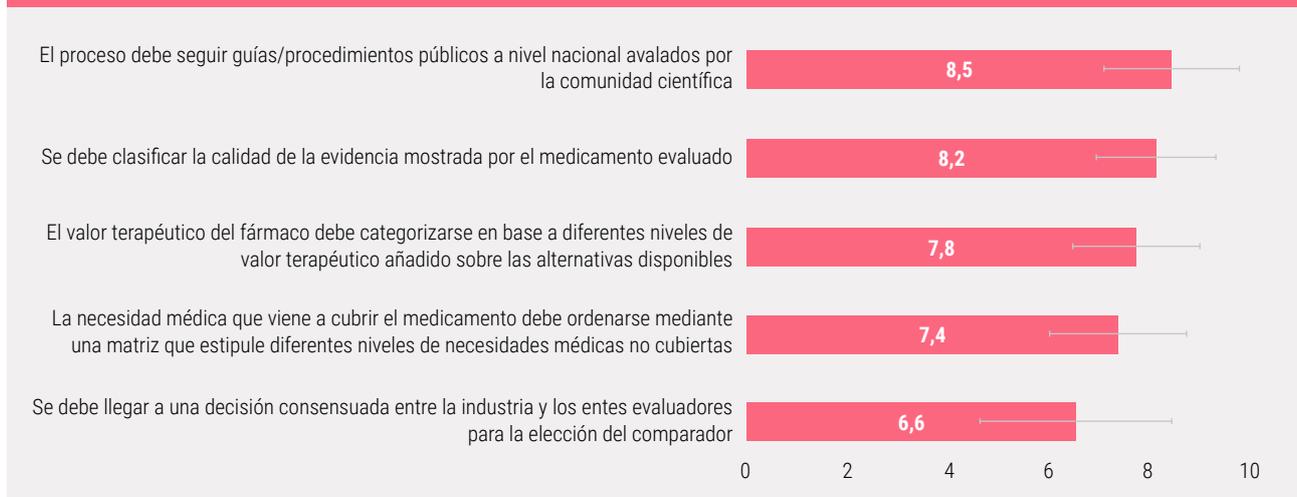
Planteando una situación hipotética, con diferentes posibles medidas para ayudar a agilizar los tiempos de la evaluación y financiación de los MMHH en España, se pidió a los encuestados que valoraran el grado de ayuda de cada medida, en una escala de 0 a 10. Los encuestados indicaron que la que más ayudaría sería el realizar una evaluación nacional de carácter vinculante a nivel autonómico (con un 7,7 promedio sobre 10) seguida de un proceso de evaluación *fast-track* para todas las enfermedades raras (7,6 de media). La vinculación del incumplimiento de tiempos a ciertas penalizaciones (6,4) y la regulación legislativa en los tiempos máximos de cada una de las partes del proceso (6,8) son las medidas que menos ayudarían según los encuestados (Figura 11).



La opinión de agentes relevantes del sistema

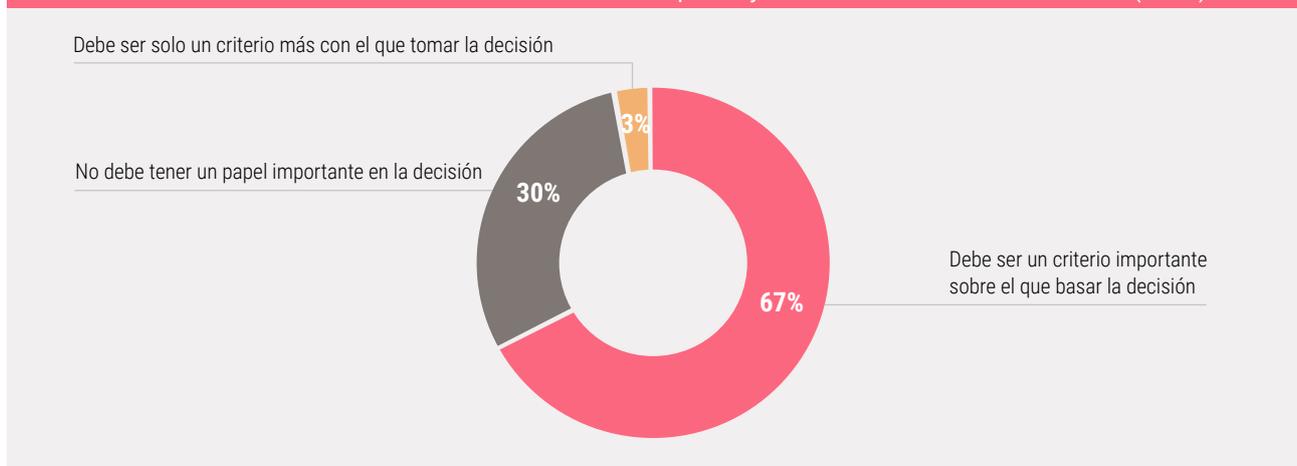
Sobre la evaluación clínica de los MMHH dentro de los IPT, los agentes opinan que el proceso debe seguir guías/procedimientos públicos a nivel nacional avalados por la comunidad científica, y en menor medida, clasificar la calidad de la evidencia mostrada por el medicamento y categorizar el valor terapéutico del fármaco en diferentes niveles sobre las alternativas disponibles. Así mismo, consideran menos relevante alcanzar una decisión consensuada entre la industria y los entes evaluadores para la elección del comparador. A su vez, esta afirmación es la que presenta una mayor discrepancia entre los encuestados, con una DT de 1,9. Por el contrario, existe un mayor consenso sobre que se debe clasificar la calidad de la evidencia mostrada por el medicamento, con una desviación de 1,2 (Figura 12).

Figura 12. P13. Valore de 0 a 10 su grado de acuerdo con los siguientes puntos relativos a la evaluación clínica de los medicamentos huérfanos dentro de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT), siendo 0 en total desacuerdo y 10 totalmente de acuerdo (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)



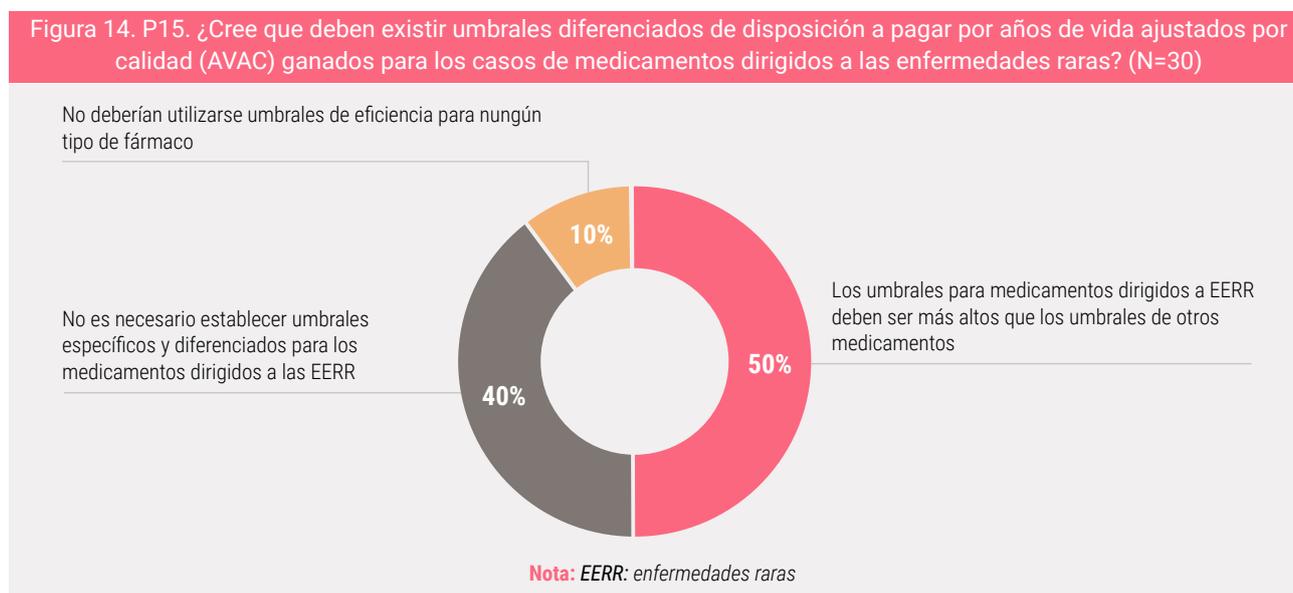
Sobre el papel de la evaluación económica a la hora de informar las decisiones de precio y financiación de un nuevo MH, la mayoría de los expertos (67%) opina que la evaluación económica debe ser un criterio importante sobre el que basar la decisión, mientras que el 30% indica que debe ser un criterio más, pero no el único. Para el 3% la evaluación económica no debe tener un papel importante en la decisión (Figura 13).

Figura 13. P14. ¿Qué opina sobre el papel de la evaluación económica (grado de eficiencia o coste-efectividad) a la hora de informar las decisiones sobre establecimiento del precio y financiación de un nuevo MMHH? (N=30)

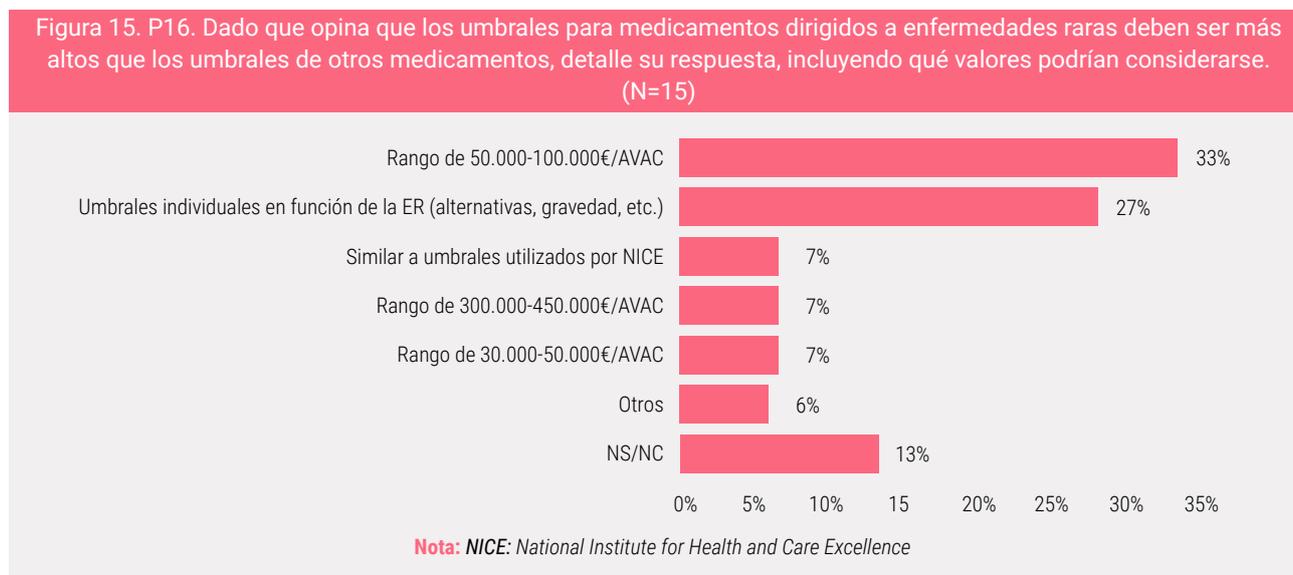


En cuanto a la utilización de umbrales de disponibilidad a pagar por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) ganado con el MH respecto al uso del comparador, no existe un consenso entre los agentes. La mitad de los encuestados opina que los umbrales para medicamentos dirigidos a EERR deben ser más altos que para el resto de los medicamentos, mientras que el 40% opina que no es necesario establecer umbrales

específicos. Por otro lado, el 10% no apoya la utilización de umbrales de disponibilidad a pagar para ningún medicamento (Figura 14).



A los agentes que respondieron que los umbrales para medicamentos dirigidos a EERR deben ser más altos que los umbrales de otros medicamentos se les pidió que detallaran su respuesta, incluyendo qué valores podrían considerarse. Un tercio de ellos indicó que para estos medicamentos deberían considerarse umbrales entre 50.000-100.000€/AVAC, mientras que el 14% de los agentes indicaron umbrales similares a los utilizados por el NICE (para enfermedades raras, gravemente incapacitantes con una gran necesidad no cubierta, el NICE utiliza umbrales de 116.500€/AVAC- 350.000€/AVAC). Asimismo, para una cuarta parte de los encuestados, se deberían fijar umbrales individuales en función de la enfermedad rara de la que se trate (Figura 15).



En cuanto al peso que deberían tener los diferentes criterios para la fijación de precio y reembolso de los MMHH en España, los agentes valoraron la gravedad, duración y secuelas de las patologías (peso de 8,4 sobre 10), como el elemento de mayor importancia, seguido del valor terapéutico y social del medicamento y su beneficio clínico incremental y la calidad de la evidencia (8,3 y 8,2, respectivamente). En cambio, no parece relevante para los encuestados la contribución al PIB de la empresa farmacéutica, la duración del tratamiento y el tamaño de la población afectada.

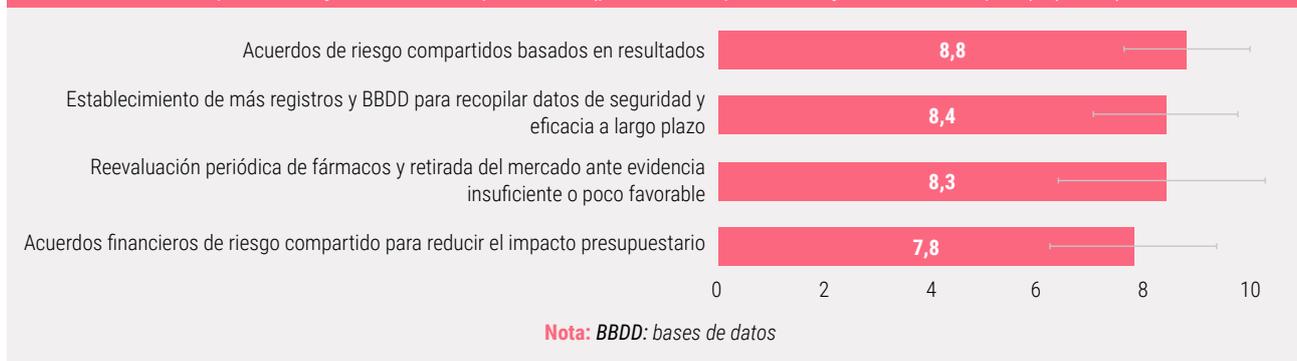
La opinión de agentes relevantes del sistema

Figura 16. P17. Especifique un peso para los criterios que cree que deben ser considerados en la fijación de precio y reembolso de fármacos, en general, puntuando con 0 si considera que el criterio no debe ser tenido en cuenta y con 10 si cree que tiene un peso muy importante (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)



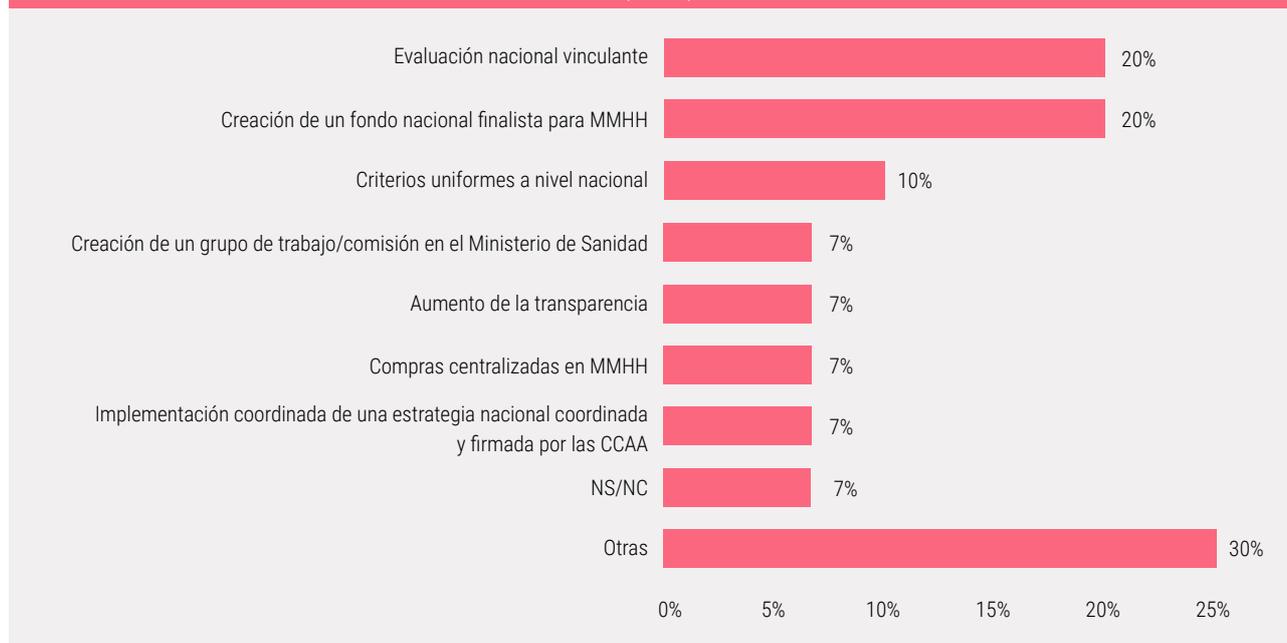
En cuanto a las posibles medidas para reducir la incertidumbre en relación con la evidencia generada por los MMHH, los agentes consideraron más importante la utilización de acuerdos de riesgo compartido basados en resultados (8,8 sobre 10), seguido del establecimiento de más registros y bases de datos (8,4). El mayor grado de consenso se produjo en la medida sobre acuerdos de riesgo compartido (DT: 1,2), mientras que la mayor disparidad de opiniones se produjo en la reevaluación periódica de fármacos (DT:1,9) (Figura 17).

Figura 17. P18. En una escala del 0 al 10, califique la importancia de las siguientes medidas para promover la reducción de la incertidumbre en relación con la evidencia generada por los MMHH, donde 0 representa ninguna importancia y 10 mucha importancia (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)



Sobre posibles medidas concretas que podrían reducir las disparidades en el acceso y la equidad de los MMHH, el 20% de los agentes indicaron como principales medidas el establecer una evaluación a nivel nacional y que ésta fuera vinculante en las diferentes CCAA y la creación de un fondo nacional finalista. Entre las "otras aportaciones" de los agentes figuran el realizar una evaluación e informe anual de acceso en cada CCAA, la vinculación del acceso a nivel europeo, aumentar la colaboración público-privada o utilizar el pago por resultados en medicamentos con incertidumbre alta (Figura 18).

Figura 18. P19. Excluyendo aspectos de evaluación y financiación, ¿qué medidas concretas cree que podrían implementarse para reducir las disparidades en el acceso y la equidad de los medicamentos huérfanos en España? (N=30)



La opinión de agentes relevantes del sistema

→ Bloque IV. Valor social

Para finalizar, se pidió a los expertos que puntuaran las principales aportaciones de valor que han supuesto los medicamentos huérfanos, donde 0 se refería a la menor aportación y 10 a la mayor aportación posible. La mejora de la calidad de vida, la mejora de los síntomas y la prolongación de la vida fueron las 3 medidas mejor valoradas, con una nota media de 8,1, 7,9 y 7,8, respectivamente. Por el contrario, las aportaciones menos valoradas fueron el aumento de la solidaridad entre los miembros de la sociedad (5,9 sobre 10), la curación de EERR (5,9) y el apoyo a la formación médica especializada (6,4). La curación de EERR fue la aportación donde hubo una mayor falta de consenso (DT:3,0) (Figura 19).

Figura 19. P20. Valore las principales aportaciones de valor que cree que han supuesto los medicamentos huérfanos, donde 0 indica la menor aportación y 10 la mayor aportación posible (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)



Mensajes clave

Retos

- La insuficiente financiación y apoyo, junto con la escasez de información y datos epidemiológicos, son los principales problemas señalados en el ámbito de la investigación de EERR. Esta falta de financiación también afecta a la hora de llevar a cabo ensayos clínicos.
- El principal desafío en cuanto a equidad y acceso a medicamentos huérfanos en España son las limitaciones y retrasos en la financiación (83%), seguido de la disparidad de procesos entre las CCAA (73%).
- El 47% de los agentes opina que existen claras diferencias en el acceso y equidad a los MMHH entre regiones de España, y el 80% que los actuales tiempos del proceso general de autorización, evaluación y financiación de MMHH son demasiado largos.
- Según los encuestados, la mayor incertidumbre en la medición del beneficio clínico y/o efectividad (8,8) es el principal escollo en el proceso de autorización, evaluación y financiación de MMHH, en comparación con los medicamentos para enfermedades prevalentes, seguido de la poca agilidad de los tiempos (8,1) y los aspectos regulatorios (8,0).

Avances

- El 73% de los agentes señala la colaboración internacional y las redes de investigación como el elemento más importante que se ha introducido para mejorar el diseño y ejecución de los ensayos clínicos en EERR.
- Los programas especiales de autorizaciones de la EMA se consideran el avance que más impacto ha tenido en términos de acceso a MMHH, seguido de la regulación sobre disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y los programas de acceso temprano o de uso compasivo.
- Los tres avances más significativos en la autorización, evaluación y financiación de los medicamentos huérfanos son la implantación del reglamento 141/2000 (7,9), la utilización de criterios más amplios a la hora de evaluar y financiar el fármaco (7,8) y la creación de procesos *fast-track* (7,4).
- El 67% de los encuestados indica que la revisión del procedimiento y aprobación de los IPT en España, con un nodo específico de evaluación para MMHH, ha tenido un impacto positivo en la eficiencia y agilidad en la evaluación de MMHH con respecto a los medicamentos para enfermedades prevalentes

Soluciones

- Para los encuestados, las dos medidas más importantes para solucionar los retos existentes en el ámbito de la investigación de MMHH son incrementar la financiación en investigación (73%) y establecer colaboraciones público-privadas (63%).
- La evaluación nacional vinculante (7,7), la creación de procesos *fast-track* (7,6) y la evaluación supranacional vinculante (7,4) son las tres medidas más importantes para los agentes consultados para agilizar los tiempos del proceso de evaluación y financiación de los MMHH.
- El 67% de los expertos opina que la evaluación económica debe ser un criterio importante sobre el que basar la decisión de precio y financiación pública de un nuevo MH.
- La mitad de los encuestados considera que los umbrales de coste-efectividad de los MMHH deben ser más altos que los umbrales de otros medicamentos, si bien no hay consenso sobre si se deben utilizar.
- Los tres criterios fundamentales que deben ser considerados en la fijación de precio y financiación de fármacos son la gravedad, duración y secuelas de las patologías (8,4), el valor terapéutico y social del medicamento y su beneficio clínico incremental, teniendo en cuenta su coste-efectividad (8,3), y la calidad de la evidencia (8,2).
- Una evaluación nacional vinculante a las CCAA y la creación de un fondo nacional podrían reducir las disparidades en el acceso a MMHH.

Valor social

- Para los encuestados, las tres principales aportaciones de valor de los MMHH son la mejora de la calidad de vida de las personas con EERR (8,1), la mejora de los síntomas (7,9) y la prolongación de la vida de los pacientes (7,8).

Conclusiones

Las EERR a menudo presentan desafíos específicos en términos de diagnóstico y tratamiento, debido a su rareza y complejidad. En más de la mitad de los pacientes con EERR se produce un retraso diagnóstico, lo que genera sufrimiento y costes para el sistema. Por ello, para proporcionar una atención de calidad, personalizada y efectiva a los pacientes que las padecen, es necesario entender la casuística y el abordaje diferencial de las terapias dirigidas a EERR. A pesar de los avances producidos en la última década, siguen existiendo retos en términos de investigación, acceso y proceso regulatorio, que es necesario poner de manifiesto. Así, a modo de conclusión del trabajo, cabe realizar las siguientes reflexiones y consideraciones en las distintas áreas abordadas.

Investigación de MMHH

Aunque en general el proceso de I+D de un medicamento huérfano sigue las mismas fases que otros fármacos, a menudo existen dificultades añadidas desde la concepción del fármaco hasta su comercialización, dadas sus particularidades.

→ **¿Qué desafíos?** La identificación y reclutamiento de pacientes pueden verse dificultados por la baja prevalencia y dispersa distribución geográfica, especialmente cuando se trata de una enfermedad ultra-rara. Además, la diversa etiología de las EERR plantea un reto en la identificación de una cohorte lo suficientemente homogénea como para participar en un ensayo. El limitado entendimiento acerca de la evolución natural de la enfermedad complica la identificación de dianas terapéuticas, la definición de objetivos en ensayos clínicos y la interpretación precisa de los resultados obtenidos. Así, la ejecución de ensayos clínicos en EERR acarrea costes considerables y plazos prolongados, perdiendo atractivo para las compañías farmacéuticas. A esto se unen dilemas éticos en torno a la ejecución de ensayos clínicos y la administración de tratamientos experimentales en estos grupos.

→ **¿Como abordarlos?** Sería necesario aumentar la financiación pública y privada destinada a la investigación en EERR, con una mayor colaboración público-privada y una mayor traslación desde la investigación básica a la práctica clínica. El impulso de plataformas y redes que faciliten el intercambio de datos y recursos entre investigadores puede acelerar el descubrimiento y desarrollo de medicamentos, especialmente en un contexto de colaboración internacional. Asimismo, la aplicación de enfoques innovadores en el diseño de ensayos clínicos es una pieza esencial para poder generar evidencia que respalde la aprobación regulatoria. Es necesario además seguir invirtiendo en la formación y especialización en EERR de los profesionales sanitarios, así como aumentar la concienciación pública sobre las EERR para mejorar la participación en ensayos clínicos.

Acceso y equidad en MMHH

Los MMHH a menudo son costosos, debido a los bajos volúmenes de producción y los altos costes asociados con su I+D, redundando en dificultades en su acceso.

→ **¿Qué desafíos?** Pese a que la normativa vigente en España trata de garantizar la accesibilidad y la equidad en el ámbito de la atención sanitaria, existen notables disparidades entre CCAA en el acceso efectivo a MMHH, debido a la aplicación de distintos procedimientos y criterios para su autorización y prescripción. A esto se une que en España se financian públicamente menos MMHH que en otros países europeos, y que los tiempos de acceso a menudo son más largos que en otros países de nuestro entorno.

→ **¿Como abordarlos?** Los avances en equidad en el acceso a MMHH deben realizarse desde el ámbito regulatorio y terapéutico. Se necesitan modelos innovadores de acceso que garanticen que los pacientes con EERR reciban de forma ágil y homogénea los tratamientos necesarios, independientemente de su lugar de residencia. La existencia de planes regionales en EERR, así como un mayor número de CSUR, la optimización del uso de los registros en EERR y una mayor cobertura de los programas nacionales de cribado neonatal también pueden ayudar, sin olvidar la armonización de los procedimientos diagnósticos entre las distintas CCAA para evitar retrasos.

Proceso regulatorio en MMHH

Dadas las características diferenciales de las EERR, su marco regulatorio desempeña un papel crucial para impulsar la I+D, promover el acceso a un tratamiento adecuado y equitativo, proteger los derechos de los pacientes y fomentar la concienciación pública.

→ **¿Qué desafíos?** En España no existe una regulación específica para los MMHH, aunque se han realizado avances en distintas líneas, como la aprobación de la Estrategia Nacional y varias estrategias regionales en EERR, la creación del Registro Estatal de EERR, los programas de cribado neonatal, la exención del sistema de precios de referencia para MMHH, o la mayor flexibilidad para financiar estos medicamentos. A nivel europeo, la regulación específica de hace dos décadas incluyó incentivos fiscales, exclusividad de mercado y apoyo regulatorio específico, con un notable impacto en el número de MMHH, así como en otros aspectos, si bien es necesaria su actualización. Además, la nueva normativa europea de evaluación de tecnologías sanitarias, que será obligatoria para MMHH a partir de 2028, plantea retos de coordinación para su implementación óptima. A todo esto se une el reto regulatorio asociado a la inteligencia artificial y al manejo de datos masivos.

→ **¿Como abordarlos?** A nivel nacional, sería deseable contar con una Estrategia Nacional en EERR dotada de recursos y aplicada de forma oportuna y equitativa entre regiones. Los procesos de evaluación de tecnologías sanitarias, actualmente en proceso de reforma, deberían ser más transparentes, independientes y participativos, con una posterior reevaluación dinámica (clínica y económica). Por su parte, la fijación de precios debería ser más flexible y transparente. A nivel europeo, se deberían mantener e incluso expandir los incentivos regulatorios existentes, como la exclusividad de mercado y el asesoramiento regulatorio específico, así como optimizar la coordinación entre agentes y estados miembros en términos de evaluaciones clínicas conjuntas.

Valor social de los MMHH

La disponibilidad de tratamientos efectivos para las EERR no solo tiene un impacto directo muy positivo en la salud de los pacientes, sino que a su vez estas mejoras se pueden trasladar a un ahorro de costes directos para el sistema sanitario, y a un ahorro de costes indirectos para la sociedad, al permitir una mayor productividad laboral y una menor carga de cuidados personales, redundando todo ello en un mayor valor social.

→ **¿Qué desafíos?** No existe una definición oficial de lo que se entiende por el valor social de las innovaciones, lo que da lugar a discrepancias y distintas interpretaciones. Cabe reseñar además la reducida evidencia publicada sobre el valor social de los MMHH, especialmente en lo relativo al impacto sobre la carga de cuidados personales y los costes indirectos de pacientes y cuidadores, que se prevé mayor cuando se trate de patologías crónicas o que impliquen un alto grado de discapacidad física o mental.

→ **¿Como abordarlos?** Sería necesario homogeneizar el concepto de valor social de los medicamentos en general y de los MMHH en particular, en base a las preferencias de la sociedad. Además, más allá de la publicación de ejemplos aislados, sería necesario realizar más estudios, y de una forma más cohesionada y sistemática, sobre el efecto de los MMHH sobre los resultados en salud y, sobre todo, sobre su impacto en los costes sanitarios y en los costes indirectos, evitando en la medida de lo posible conflictos de interés y sesgos de publicación.

La opinión de los agentes del sistema español

Este informe no solo aglutina evidencia científica publicada, sino que también recopila de primera mano la opinión de agentes relevantes del sistema sobre los retos y el abordaje óptimo de los MMHH.

→ **¿Qué desafíos?** La insuficiente financiación y apoyo fue señalado como el reto más importante en el ámbito de la investigación en MMHH. Las limitaciones y retrasos en la financiación también fue el principal desafío en cuanto a equidad y acceso a MMHH, seguido de la disparidad regional de procesos. El 80% de los agentes encuestados opina que los actuales tiempos del proceso general de autorización, evaluación y financiación de MMHH son demasiado largos, siendo el principal escollo la mayor incertidumbre en la medición del beneficio clínico.

→ **¿Como abordarlos?** Sería deseable incrementar la financiación en I+D y establecer colaboraciones público-privadas. La creación de un fondo nacional específico y una evaluación nacional de carácter vinculante podrían reducir las disparidades en el acceso a MMHH. Esto, unido a procesos fast-track para MMHH, también podría servir para agilizar los tiempos del proceso de evaluación y financiación. Además, la evaluación económica debe ser un criterio importante, pero no el único, sobre el que basar la decisión de precio y financiación pública de un nuevo medicamento huérfano, permitiendo en algunos casos mayores umbrales de eficiencia que para otros medicamentos, especialmente si no hay alternativas terapéuticas o si la enfermedad es muy grave. Finalmente, se debe tener en cuenta el valor terapéutico y social del medicamento, considerando no solo la prolongación de la vida de los pacientes, sino también la mejora de los síntomas y la calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

Figura 1. Distribución de los pacientes con EERR en España, por tiempo hasta el diagnóstico 9

Figura 2. Potenciales atributos de las innovaciones farmacéuticas en términos de valor social..... 10

Figura 3. Estructura del informe 11

Figura 2. Ensayos clínicos en curso en España, EERR, según fecha de inicio real y fase (n=965) 14

CAPÍTULO 1

Figura 1. Ensayos clínicos en curso en España, en EERR y otras enfermedades (n=4.387)..... 14

Figura 3. Hitos en el desarrollo de un MMHH..... 16

Figura 4. Tiempos de los ciclos de ensayos clínicos (fases I-III), por área terapéutica 19

Figura 5. Prevalencias de las EERR en España, según CCAA (a 1 de enero de 2022, n=28.397 casos y 22 EERR) 20

Figura 6. Publicaciones de resultados de estudios de historia natural en EERR 23

Figura 7. Coste promedio de I+D para el desarrollo de un medicamento innovador 25

Figura 8. Tiempo medio del ciclo de los ensayos clínicos, diversas áreas terapéuticas (años)..... 26

CAPÍTULO 2

Figura 1. Niveles de acceso a MMHH en Europa y en España, 2019-2023 38

Figura 2. Relación entre los niveles de acceso a MMHH, 2019-2023 38

Figura 3. Condiciones de los MMHH financiados, diciembre de 2023 39

Figura 4. Tiempo medio de espera para la financiación de MMHH en España, en meses, 2019-2023 39

Figura 5. Comparación europea de tiempos de espera para financiación de MMHH, relación con el mejor país, 2018-2021 40

Figura 6. Distribución de los MMHH sin código nacional, por tiempo de espera hasta la obtención de autorización de comercialización, diciembre de 2023 (n=24) 40

Figura 7. Áreas terapéuticas de los MMHH con autorización de comercialización y sin código nacional, diciembre de 2023 (n=24)..... 41

Figura 8. Razón de no financiación y tiempos de espera, MMHH con código nacional y sin financiación, diciembre de 2023..... 41

Figura 9. Áreas terapéuticas de los MMHH con CN y sin financiación, diciembre de 2023 (n=45) 42

Figura 10. Situación de financiación de las terapias avanzadas, Europa y España, 2015-2023 42

Figura 11. Distribución de los CSUR por CCAA (n=296), 2022 45

Figura 12. CSUR por millón de habitantes, 2022 46

Figura 13. Programas de cribado neonatal en España, 2019..... 48

Figura 14. Número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal europeos a nivel nacional 49

Figura 15. Mapa de la inclusión de enfermedades en los paneles de cribado neonatal de 30 países europeos 50

Figura 16. Abordaje de las enfermedades objeto de cribado neonatal en el programa nacional (A) y las enfermedades incluidas a nivel regional en algunas CCAA (B) 51

Figura 17. Gasto farmacéutico hospitalario, millones de euros y per cápita, diciembre de 2022 51

Figura 18. Índice de inequidad horizontal (HI), relación entre nivel de ingresos y utilización de atención médica hospitalaria, Corea, 2010-2018 53

Figura 19. Tiempo hasta el diagnóstico y retrasos en el diagnóstico de las EERR en España 53

Figura 20. Retrasos en el diagnóstico, por tipo de EERR 54

CAPÍTULO 3

Figura 1. Legislación específica sobre enfermedades raras en diferentes países.....	60
Figura 2. Comparativa de los incentivos para MMHH y enfermedades prevalentes.....	62
Figura 3. Impacto de la normativa europea para EERR.....	63
Figura 4. Tipo de procedimiento aplicado a los MMHH 2006-2023.....	65
Figura 5. Aplicabilidad de los procedimientos de la EMA, 2006-2023.....	65
Figura 6. Planificación de la evaluación clínica conjunta europea.....	66
Figura 7. Número de registros y bases de datos de EERR recopilados por Orphanet, por país.....	67
Figura 8. Umbrales coste-efectividad para MMHH y enfermedades prevalentes en Inglaterra.....	69
Figura 9. Criterios y niveles del algoritmo de innovación en Italia.....	73
Figura 10. Esquema de la estructura de la REValMed SNS vigente hasta 2023.....	75
Figura 11. Distribución geográfica de los planes y estrategias autonómicas en EERR.....	77
Figura 12. Líneas estratégicas y proyectos de la Estrategia de Enfermedades Raras de Canarias.....	80
Figura 13. Resumen de las líneas estratégicas marcadas en el Plan Integral de EERR de Castilla y León.....	81
Figura 14. Resumen de los ejes estratégicos y objetivos incluidos en la Estrategia Gallega de Enfermedades Raras.....	82
Figura 15. Objetivos y líneas estratégicas marcados por el Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a Personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid, 2016-2020.....	83
Figura 16. Resumen de las líneas estratégicas expuestas en el Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia.....	84

CAPÍTULO 4

Figura 1. Tipo de costes incluidos en la evaluación de medicamentos, según la perspectiva utilizada.....	91
Figura 2. Carga económica total de las enfermedades raras en los Estados Unidos en 2019.....	92
Figura 3. Efecto de los MMHH aprobados sobre la tasa de crecimiento anual de la mortalidad prematura, Estados Unidos y Francia (%).....	93
Figura 4. Aumento medio de AVAC en comparación con tratamientos anteriores, MMHH y no MMHH.....	93
Figura 5. Supervivencia global de ivosidenib+ azacitidina frente a placebo + azacitidina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.....	94
Figura 6. Supervivencia global con axicabtagén ciloleucel y terapia de rescate estándar en el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes.....	95
Figura 7. Supervivencia libre de progresión y respuesta completa en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída con lisocabtagén maraleucel y el tratamiento estándar.....	95
Figura 8. Supervivencia libre de progresión en el tratamiento del linfoma folicular con tisagenlecleucel (Elara) frente al tratamiento habitual (reCORD-FL).....	96
Figura 9. Impacto del tratamiento con cerliponasa alfa en las funciones motoras y del lenguaje de niños de entre 3 y 16 años con CLN2. Alemania, Inglaterra, Estados Unidos e Italia, variaciones en la escala CLN2.....	97
Figura 10. Efecto del uso de pegvaliasa frente a la situación inicial del tratamiento. Promedio de niveles de fenilalanina en la sangre de pacientes adultos con PKU, tras 1 y 2 años, Estados Unidos.....	98
Figura 11. Impacto del uso de afamelanotida en pacientes con EPP, en el tiempo de exposición al sol y calidad de vida, tras un periodo de 5 semanas, Holanda.....	98
Figura 12. Diferencia en esperanza de vida y AVAC en la terapia con alglucosidasa alfa frente al tratamiento habitual en la enfermedad de Pompe.....	99
Figura 13. Diferencia en esperanza de vida y AVAC en la terapia con eculizumab frente al tratamiento habitual en la hemoglobinuria paroxística nocturna, Canadá.....	100

Figura 14. Impacto de la terapia elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística	100
Figura 15. Cambio medio en LA prueba de luz bialteral mlmt (A) y de sensibilidad a la luz blanca (B) en el tratamiento de la distrofia hereditaria de retina con voretigén neparvovec frente a grupo control	101
Figura 16. Efectividad de onasemnogén abeparvovec frente a la historia natural de la enfermedad en el tratamiento de la AME.....	102
Figura 17. Porcentaje de pacientes sin eventos en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosin deaminasa con Strimvelis®, Estados Unidos y Reino Unido	102
Figura 18. Puntuaciones GMFM en pacientes con LDM infantil tardía y juvenil temprana tratados con atidarsagén autotemcel frente a historia natural de la enfermedad, Italia	103
Figura 19. Mediciones de calidad de vida mediante el cuestionario SF-36 con placebo, macitentan 3 mg o macitentan 10 mg en el tratamiento de la HAP.....	104
Figura 20. Evaluación del valor de la carga de la enfermedad y otros costes anuales por paciente en enfermedades raras, con y sin tratamiento (24 enfermedades raras), Estados Unidos	105
Figura 21. Evaluación del valor de la carga de la enfermedad por paciente y año en enfermedades raras con y sin tratamiento (23 enfermedades raras), Alemania-Francia-Italia	106
Figura 22. Costes directos de por vida por paciente con hemofilia tratado con terapias génicas frente a sus comparadores, en millones de dólares	108
Figura 23. Impacto presupuestario neto anual de añadir gemtuzumab ozogamicin para la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en combinación con quimioterapia estándar, Estados Unidos.....	109
Figura 24. Costes de hospitalización y resultados en salud de fibrotida en comparación con el cuidado habitual en el tratamiento de la enfermedad veno-oclusiva grave en España, 1 año	110
Figura 25. Costes de hospitalización para el tratamiento del botulismo infantil en Estados Unidos, 2003-2015, en millones de dólares.....	110
Figura 26. Costes acumulados totales por paciente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en China, 5 años, en dólares.....	111
Figura 27. Costes por paciente asociados al tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente en Alemania, 10 años, en euros.....	112
Figura 28. Costes de la adición de cotrimoxazol en el tratamiento de todos los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en Reino Unido, 12 meses (2011), millones de libras esterlinas	113
Figura 29. Costes de por vida asociados al tratamiento de 70 pacientes con distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica, Estados Unidos, millones de dólares	113
Figura 30. Aspectos de mejora con la terapia administrada en el hospital o en urgencias en comparación con la autoadministración del inhibidor de la esterasa C1	114

CAPÍTULO 5

Figura 1. Temas y número de preguntas incluidas en el cuestionario	118
Figura 2. P1. Ordene por importancia los siguientes retos generales en el ámbito de la investigación de enfermedades raras y desarrollo de medicamentos huérfanos, de mayor (1º) a menor importancia (13º) (N=30)	119
Figura 3. P2. Valore de 0 a 10 los siguientes retos específicos para llevar a cabo ensayos clínicos de medicamentos huérfanos, donde 0 representa ninguna importancia y 10 mucha importancia (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)	120
Figura 4. P3. ¿Considera que hay diferencias en el acceso y equidad a los MMHH entre regiones de España? (N=30)	120
Figura 5. P4. ¿Cuáles cree que son los cinco desafíos que considera más importantes en cuanto a equidad y acceso a medicamentos huérfanos en España? (seleccione 5) (N=30).....	121

Figura 6. P5. ¿Qué opina sobre los actuales tiempos del proceso general de autorización, evaluación y fijación de precio de los medicamentos huérfanos en España? (N=30).....	121
Figura 7. P6. Valore de 0 a 10 la importancia de los siguientes aspectos en el proceso de autorización, evaluación y financiación de medicamentos huérfanos en el SNS, en comparación con los medicamentos destinados a tratar enfermedades prevalentes, donde 0 representa ninguna importancia y 10 mucha importancia (puntuación promedio). (N=30).....	122
Figura 8. P9. ¿Cuáles son los avances más significativos logrados en la autorización, evaluación y financiación de los medicamentos huérfanos? (valore de 0 a 10, siendo 0 los menos significativos y 10 los más significativos) (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)	124
Figura 9. P10. ¿Qué impacto cree que ha tenido la revisión del procedimiento y aprobación de los IPT en España, que incluye la creación de un nodo específico para evaluación de los MMHH, respecto a los medicamentos dirigidos a enfermedades prevalentes? (N=30).....	124
Figura 10. P11. ¿Qué medidas considera más importantes para solucionar los retos existentes en el ámbito de la investigación y desarrollo de medicamentos dirigidos a tratar las enfermedades raras? (seleccione 3) (N=30)	125
Figura 11. P12. ¿Qué medidas cree que ayudarían a agilizar los tiempos de la evaluación y financiación de los MMHH en España? (valore de 0 a 10, donde 0 representaría ninguna ayuda y 10 supondría una ayuda considerable) (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)	125
Figura 12. P13. Valore de 0 a 10 su grado de acuerdo con los siguientes puntos relativos a la evaluación clínica de los medicamentos huérfanos dentro de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT), siendo 0 en total desacuerdo y 10 totalmente de acuerdo (puntuación promedio y desviación típica). (N=30)	126
Figura 13. P14. ¿Qué opina sobre el papel de la evaluación económica (grado de eficiencia o coste-efectividad) a la hora de informar las decisiones sobre establecimiento del precio y financiación de un nuevo MMHH? (N=30).....	126
Figura 14. P15. ¿Cree que deben existir umbrales diferenciados de disposición a pagar por años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados para los casos de medicamentos dirigidos a las enfermedades raras? (N=30)	127
Figura 15. P16. Dado que opina que los umbrales para medicamentos dirigidos a enfermedades raras deben ser más altos que los umbrales de otros medicamentos, detalle su respuesta, incluyendo qué valores podrían considerarse. (N=15)	127
Figura 16. P17. Especifique un peso para los criterios que cree que deben ser considerados en la fijación de precio y reembolso de fármacos, en general, puntuando con 0 si considera que el criterio no debe ser tenido en cuenta y con 10 si cree que tiene un peso muy importante (puntuación promedio y desviación típica). (N=30).....	128
Figura 17. P18. En una escala del 0 al 10, califique la importancia de las siguientes medidas para promover la reducción de la incertidumbre en relación con la evidencia generada por los MMHH, donde 0 representa ninguna importancia y 10 mucha importancia (puntuación promedio y desviación típica). (N=30).....	128
Figura 18. P19. Excluyendo aspectos de evaluación y financiación, ¿qué medidas concretas cree que podrían implementarse para reducir las disparidades en el acceso y la equidad de los medicamentos huérfanos en España? (N=30).....	129
Figura 19. P20. Valore las principales aportaciones de valor que cree que han supuesto los medicamentos huérfanos, donde 0 indica la menor aportación y 10 la mayor aportación posible (puntuación promedio y desviación típica). (N=30).....	130

ÍNDICE DETABLAS

CAPÍTULO 1

Tabla 1. Áreas terapéuticas de los estudios clínicos en curso en EERR (n=965) 15

Tabla 2. Rangos de edad en estudios clínicos (n=4.387)..... 15

Tabla 3. Centros de investigación de los ensayos en curso en EERR, por localidad (n=332)..... 16

Tabla 4: Número de casos de EERR en España, por CCAA 21

Tabla 5. Características de los ensayos clínicos en enfermedades raras y prevalentes 27

CAPÍTULO 2

Tabla 1. Tiempo, grado de acceso y otras variables de la AME 44

Tabla 2. Distribución de CSUR en los 10 (de 47) principales centros de atención sanitaria, 2022..... 46

CAPÍTULO 3

Tabla 1. Escala de medición del beneficio en Alemania..... 71

Tabla 2. Áreas de intervención y objetivos específicos del PIER en Extremadura 79

Tabla 3. Número de casos vivos a 1 de enero de 2020 según sexo..... 86

CAPÍTULO 5

Tabla 1. Distribución de las personas participantes en la encuesta, según su perfil 119

Tabla 2. P7. Ordene, según importancia (de mayor a menor importancia), las alternativas y técnicas de investigación que se han introducido para mejorar el diseño y ejecución de los ensayos clínicos en enfermedades raras (puntuación promedio). (N=30) 123

Tabla 3. P8. ¿Cuáles son, en su opinión, los avances producidos que más impacto han tenido en términos de acceso y equidad a medicamentos huérfanos? (ordene de mayor a menor impacto, siendo 1º el mayor impacto y 6º el menor impacto) (N=30) 123

