

11

Aspectos económicos de la investigación en enfermedades raras

Josep Torrent y Fernando Royo

CONTENIDO

Resumen	165
1. Antecedentes históricos	166
2. La designación huérfana como catalizador de la investigación.....	166
3. ¿Qué hemos logrado después de 15 años de políticas europeas y nacionales?.....	167
4. ¿Qué inversión requiere la I+D de un nuevo medicamento?	169
5. El factor “premio” como parte del “precio justo”	169
6. Valor <i>vs.</i> beneficio razonable <i>vs.</i> maximización del beneficio	170
7. Conclusión.....	172

RESUMEN

La investigación y desarrollo de un medicamento huérfano no resulta *a priori* rentable en condiciones convencionales. Para paliar este problema, muchos países han promulgado legislación y normativas que ofrecen diversos incentivos para crear un marco en el que sea factible. Paralelamente, se han establecido procedimientos regulatorios para designar como huérfanos los fármacos que cumplieran los requisitos establecidos, así como planes o estrategias de intervención sanitaria en enfermedades raras. Todo ello ha generado grandes avances, tanto en el número de medicamentos huérfanos investigados y aprobados como en la percepción pública de las enfermedades raras. También ha cambiado sustancialmente el papel de los pacientes y sus familiares.

Sin embargo, la inmensa mayoría de enfermedades raras siguen careciendo de tratamientos específicos, y el elevado costo e impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos comercializados hasta la fecha genera preocupación.

Existe una gran controversia respecto a la inversión necesaria para desarrollar un nuevo medicamento pero, cualquiera que sea la cifra, lo innegable es que se requiere una inversión cuantiosa y prolongada. Aunque

la investigación y desarrollo de un medicamento huérfano pueda ser algo menos costosa que la de un medicamento para una enfermedad común, su mayor incertidumbre hace que los inversores exijan mayores tasas de retorno. Son muchos los agentes implicados, entre los que destacan los propios pacientes, cuya objetividad y equidistancia entre posiciones antagónicas a menudo sorprende. Tal vez porque son los primeros interesados en preservar el frágil equilibrio entre innovación, equidad y sostenibilidad. En el fondo, se trata de un conflicto de difícil solución: el de la “equidad societaria”, genérica, *vs.* la “equidad concreta”, respecto al individuo afectado por una patología muy poco frecuente. Individuo cuyos derechos a recibir un tratamiento eficaz y seguro son los mismos que los de aquellos que padecen enfermedades más frecuentes. Pero, en la práctica, esto supone una asignación muy asimétrica de recursos.

No existen fórmulas mágicas que resuelvan esta compleja ecuación, ni un único resultado. La propia excepcionalidad de las enfermedades raras justifica que las decisiones hayan de tomarse de forma individualizada. Pero, para minimizar la frustración, deberán adoptarse dentro de un marco de transparencia, serenidad y amplio consenso.

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el año 1983, la Ley del Medicamento Huérfano *Orphan Drug Act*¹ norteamericana, primera iniciativa legislativa que formalizó el término medicamentos huérfanos (MH), ya indicaba que el principal obstáculo para su investigación y desarrollo (I+D) por parte de compañías farmacéuticas eran los aspectos económicos, pues el reducido número de pacientes candidatos a ser tratados con un fármaco concreto dificultaría generar ventas suficientes para compensar la inversión destinada al proceso de desarrollo de dicho medicamento. Por ello, proponía una serie de medidas orientadas tanto a reducir dichos gastos como a proporcionar incentivos económicos con el fin de facilitar la viabilidad económica de los procedimientos de desarrollo de medicamentos destinados a enfermedades de baja prevalencia y, en consecuencia, estimular la investigación de tratamientos para este tipo de patologías.

Todas las normativas promulgadas posteriormente en otros países y ámbitos regulatorios concurren en idéntico enfoque. En particular, el Reglamento Europeo² aprobado en el año 2000 establece, como primera consideración, lo siguiente: “Algunas afecciones son tan poco frecuentes que el coste de desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar dichas afecciones no podría amortizarse con las ventas previstas del producto”.

En definitiva, todas las normativas coinciden en el diagnóstico y en intentar paliar el núcleo del problema: la investigación y desarrollo (I+D) de un MH no resulta *a priori* rentable en condiciones convencionales. Es por ello que dichas normativas contemplan

determinadas medidas o incentivos con el fin de crear un marco en el que el desarrollo de MH sea factible. Fundamentalmente, otorgando un periodo de exclusividad al primer medicamento que resulte aprobado para cada enfermedad rara (ER), o que aporte mejoras significativas respecto a los ya existentes, aparte de facilidades en los procedimientos regulatorios. Adicionalmente, algunos países ofrecen también incentivos fiscales y/o condiciones de reembolso más favorables, así como presupuestos específicos a un nivel más centralizado (regional o estatal) para garantizar un acceso más rápido y equitativo a los MH.

2. LA DESIGNACIÓN HUÉRFANA COMO CATALIZADOR DE LA INVESTIGACIÓN

Con el fin de establecer qué medicamentos tenían derecho a recibir la serie de incentivos anteriormente descritos, las diferentes normativas sobre MH crearon una figura regulatoria específica para este tipo de fármacos: la designación huérfana (*orphan designation*).

Así, el propio Reglamento Europeo sobre MH contemplaba la creación de un comité específico en el seno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Este Comité de Medicamentos Huérfanos (*Committee of Orphan Medicinal Products*, COMP) tiene la misión de otorgar la designación huérfana a aquellos fármacos que cumplen con una serie de requisitos establecidos por la propia regulación (Tabla 1).

Los promotores, mayoritariamente la industria farmacéutica, aunque también pueden solicitar la designación grupos de investigadores o centros públicos o priva-

TABLA 1. Criterios para la Designación de Medicamento Huérfano en la Unión Europea².

- Destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes que afectan a no más de 5 de cada 10.000 personas en la Comunidad Europea cuando la solicitud se realiza (Criterio de prevalencia) o,
- Destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes y que sin incentivos es improbable que la comercialización del medicamento en la Comunidad Europea genere suficiente retorno para justificar la inversión necesaria (Criterio de insuficiente retorno de la inversión) y,
- Que no exista un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la Comunidad Europea (Criterio de método no satisfactorio) o,
- Que en caso de que exista un método, que el medicamento suponga un beneficio significativo a aquellos afectados por tal condición (Criterio de beneficio significativo).

dos de investigación, solicitan una designación de MH en base a un dossier científico que responde a los criterios requeridos, y el COMP evalúa estas solicitudes en el término de 90 días con la participación de expertos clínicos y representantes de pacientes. La designación positiva por parte del COMP y de la Comisión Europea da acceso a una serie de incentivos específicos (Tabla 2) destinados a facilitar e impulsar el desarrollo de estas terapias.

En la Unión Europea (UE), estas medidas reguladoras se han acompañado de otras medidas adicionales, que han facilitado la discusión y preparación de recomendaciones concretas para que los Estados Miembros diseñen e implementen planes o estrategias de intervención sanitaria, tales como diagnóstico genético, programas de cribado neonatal, registros y unidades de expertos o centros de referencia que trabajen en red en todo el territorio europeo³. Igualmente, la Comisión Europea, a través del programa Horizonte 2020, está financiando proyectos

preclínicos y de desarrollo clínico de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

3. ¿QUÉ HEMOS LOGRADO DESPUÉS DE 15 AÑOS DE POLÍTICAS EUROPEAS Y NACIONALES?

Gracias en buena medida a las normativas anteriormente citadas, se han logrado grandes avances en este período en relación a la investigación y desarrollo de medicamentos para enfermedades de baja prevalencia. En este sentido, en la UE se han revisado hasta noviembre de 2015 un total de 2.340 solicitudes de designación, de las cuales 1.599 (72%) han sido concedidas⁴. Un 20% de estas designaciones se refieren a terapias génicas y celulares. A efectos prácticos, estos datos ponen de manifiesto que más de un millar y medio de fármacos diferentes han sido reconocidos como potenciales tratamientos para enfermedades médicas raras. Los avances de la genómica y disciplinas asociadas han tenido un impacto directo en

TABLA 2. Incentivos que aporta la obtención de la Designación de Medicamentos Huérfanos en la Unión Europea⁴¹.

- Asesoramiento técnico (*Protocol Assistance*): acceso al asesoramiento científico por parte de la EMA.
- Procedimiento centralizado: reducción de las tasas para la obtención de la Autorización de Comercialización de medicamentos huérfanos designados por la EMA.
- Exclusividad de mercado: exclusividad de mercado durante 10 años que confiere protección contra fármacos “similares” autorizados en la UE para la misma indicación terapéutica. Excepciones: acuerdo con el promotor, falta de suministro, si el nuevo fármaco “similar” demuestra ser clínicamente superior. Se añaden dos años adicionales si la indicación terapéutica autorizada está destinada a la población pediátrica.
- Incentivos nacionales en los diferentes países de la UE, incluyendo estrategias de apoyo a la I+D y políticas de acceso a tales medicamentos por parte de los Sistemas Nacionales de Salud.
- Programas de investigación comunitarios en el marco de la agenda Horizonte 2020 de la Comisión Europea.

la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, de las que los trastornos oncológicos raros representan casi un 50% de todas las designaciones de huérfanos de la EMA, seguidas por las enfermedades metabólicas y las neuromusculares. Es importante resaltar la contribución de diversas empresas farmacéuticas y biotecnológicas españolas, y la de diversos grupos académicos o de investigadores que han obtenido 26 designaciones.

En este nuevo contexto, las ER han pasado de ser algo recóndito, de interés anecdótico (con publicaciones médicas cuyo título terminaba invariablemente en: “a propósito de un caso”), a ser un tema de interés socio-sanitario, con amplia presencia en los medios y en las políticas públicas^{5,6}.

Los pacientes y sus familiares han pasado de ser meros sujetos pasivos o consumidores a ser protagonistas y líderes de numerosas iniciativas, con sólidas estructuras asociativas a nivel nacional como FEDER, o continental

como EURORDIS y, en un futuro próximo, posiblemente global⁷. De hecho, en los últimos años los sistemas de salud (SNS) y las agencias reguladoras de medicamentos de la UE han adoptado un modelo de gestión y de evaluación centrado en el paciente y en sus necesidades. Por otra parte, también se han potenciado las actividades educativas dirigidas a estos colectivos al objeto de facilitar su participación activa en los diferentes comités científicos de las agencias⁸. La EMA ha sido, sin duda, el adalid en implementar el empoderamiento de pacientes en sus diferentes actividades y ha marcado una hoja de ruta que siguen progresivamente el resto de agencias nacionales⁹. Igualmente, la FDA ha emitido unas recomendaciones para la participación efectiva de los pacientes en los ensayos clínicos¹⁰. En paralelo, y respecto a la I+D, también se han formado consorcios y redes que replican estos ámbitos geográficos¹¹⁻¹³. Un beneficio adicional, difícilmente cuan-

tificable pero muy relevante, es el impacto que la I+D en ER tiene sobre la innovación, el conocimiento de otras enfermedades más frecuentes, y como vanguardia práctica de la denominada medicina personalizada, así como también de las terapias avanzadas.

Obviamente, la realidad, por brillante que sea, siempre presenta algunas sombras. Por ejemplo, pese al incremento en el número de MH aprobados y en investigación, la inmensa mayoría de ER siguen careciendo de tratamientos específicos (en este sentido, solo 111 medicamentos se han llegado a autorizar para las más de 7.000 ER existentes¹⁴). De hecho, el ritmo de descripción de nuevas ER supera ampliamente al de nuevos medicamentos. Llama igualmente la atención que muchos medicamentos se concentran en algunos tipos de enfermedades, llegando a existir 5 o más medicamentos autorizados para una misma ER, mientras que otras permanecen totalmente huérfanas. También persisten los retrasos y las diferencias geográficas en el diagnóstico y en el acceso a las terapias, así como una creciente preocupación¹⁵ respecto a su impacto presupuestario¹⁶⁻¹⁸ en la ya difícil sostenibilidad de los SNS.

4. ¿QUÉ INVERSIÓN REQUIERE LA I+D DE UN NUEVO MEDICAMENTO?

Existe más controversia¹⁹ que consenso a este respecto. La última cifra avanzada²⁰ por el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Fármacos (*Tufts Center for the Study of Drug Development*) resulta escalofriante: 2.558 millones de dólares americanos. Aunque inmediatamente rebatida^{21,22}, sus estimaciones y metodología²³ son un referente

consolidado que revisa estos indicadores de forma periódica. La información respecto a los MH es incluso más escasa¹⁵. La tesis más sostenida por la industria farmacéutica²⁴ es que la inversión en I+D necesaria para un MH es similar a la de los medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades más prevalentes o comunes. Sin embargo, un informe reciente²⁵ sugiere que, debido al menor número de pacientes requeridos, los ensayos confirmatorios de eficacia de fase 3 de los MH tendrían un coste notablemente inferior. Cualquiera que sea la cifra, lo innegable es que se requiere una cuantiosa inversión y no menos de 10 años hasta, en el caso de tener éxito, llegar a recuperar la inversión realizada²⁶.

5. EL FACTOR “PREMIO” COMO PARTE DEL “PRECIO JUSTO”

Es importante resaltar el papel de la incertidumbre como clave de la diferencia entre el análisis previo y posterior a la I+D de cualquier medicamento, huérfano o no. El retorno económico previsible no solo ha de compensar la inversión, sino también el muy elevado riesgo de fracaso.

La probabilidad de éxito es siempre escasa, pero muy variable, y dependiente de múltiples factores: obviamente, no es lo mismo desarrollar un medicamento completamente nuevo (lo que se denomina en el argot farmacológico un “cabeza de serie”) que otro que tan solo consista en una leve modificación (química o, incluso, galénica) de algo cuya eficacia y seguridad ya hayan sido demostradas. Del mismo modo, tampoco lo es abordar el tratamiento de una enfermedad poco conocida en cuanto a su etiopatogenia, curso clínico, pronóstico, etc.

—algo frecuente en ER— que el de otra en la que todos estos aspectos hayan sido razonablemente estudiados y establecidos.

Prácticamente todas las formas de inversión, desde la deuda pública a los juegos de azar, pasando por la bolsa, ofrecen un retorno proporcional al riesgo, asumido como medida de incertidumbre. En consecuencia, para financiar un proyecto con escasas probabilidades de éxito, los inversores exigirán un retorno más elevado. La tasa observada de aprobación de un medicamento oscila, una vez alcanzadas las fases clínicas, entre el 11% y el 24%⁴, y baja hasta el 4,1%²⁷ si se considera también la fase pre-clínica. Pero, para esta probabilidad, el retorno “matemáticamente justo” sería (1/0,041) ;24,4 veces la inversión realizada!

Adicionalmente, existe un importante nivel de incertidumbre en relación a la prevalencia real de las ER (infra o sobreestimada) a si los medicamentos acabarán estando indicados para la población total de pacientes afectados o si, por el contrario, quedarán restringidos a subgrupos concretos. Huelga decir que un desarrollo que puede parecer rentable para tratar a 10.000 pacientes probablemente no lo sea para tratar a 1.000 (o requiera un precio por paciente exorbitante), y sea totalmente inviable para 100. Es la reducción de esta incertidumbre la que a veces hace más atractivo desarrollar un medicamento que, aunque menos novedoso y necesario, se dirija a una población objetivo mejor definida.

Por otra parte, aunque parece generalmente aceptado que el riesgo asumido por aquellas empresas dedicadas a desarrollar medicamentos debe ser compensado, también se ha generado controversia en relación

a cuál es el “premio” razonable para que el precio de un medicamento sea justo. En este sentido, el mayor número de diagnósticos asociados a la aparición de una nueva intervención terapéutica, el uso de medicamentos en condiciones fuera de indicación (*off-label*) y la falta de transparencia en conocer la inversión real realizada para desarrollar cada medicamento, generan incertezas tanto para las administraciones públicas y profesionales como, en los últimos años, a las asociaciones de pacientes sobre la adecuación de los precios propuestos para este tipo de medicamentos.

6. VALOR VS. BENEFICIO RAZONABLE VS. MAXIMIZACIÓN DEL BENEFICIO

En los países que forman la UE, después de obtener la autorización de comercialización por la EMA, y correspondientemente por la Comisión Europea, que es quien asume la responsabilidad jurídica de estas autorizaciones, los MH y convencionales deben evaluarse por parte de las autoridades competentes de los Estados Miembros al objeto de fijación de precio y establecer las condiciones de utilización a cargo del SNS. Esta última fase es una competencia exclusiva de cada país y es clave para asegurar un acceso equitativo a estas nuevas terapias al conjunto de afectados de una enfermedad minoritaria. A este respecto existe una gran variedad de aproximaciones por parte de las autoridades sanitarias respecto a la asignación de precio y reembolso. Incluso en los países donde son los poderes públicos los que establecen el precio máximo de venta de los medicamentos, la tendencia²⁸ es a calcularlo en base al valor que aportan,

tanto de forma absoluta como respecto a los tratamientos autorizados ya existentes. Este enfoque ha generado toda una rama de la economía, la evaluación de las tecnologías sanitarias (*Health Technology Assessment*). Sin embargo, la aplicación de esta metodología en ER ha sido, y es, muy debatida y cuestionada²⁹⁻³¹. Se han propuesto diversas e interesantes alternativas^{32,33}, pero ninguna ha sido aún plenamente adoptada. En este sentido, algunos trabajos apuntan a que metodologías como el análisis multicriterio (*Multicriteria Decision Analysis*) que contemplan y explicitan aspectos tanto farmacológicos como sociales o éticos para definir el valor de un medicamento, podrían ser útiles³⁴. Incluso se ha llegado a sugerir que, en estos casos, podría resultar más apropiado el antiguo método del costo más un “beneficio razonable”³⁵. Sin embargo, todos estos enfoques parten de un mismo lado: el de los compradores (bajo la forma de autoridades sanitarias, entidades aseguradoras o, en sentido amplio, erario público/contribuyentes) y suelen basarse en criterios de sostenibilidad presupuestaria o de maximizar el bien común. Pero, ¿cuál es la perspectiva desde el otro lado?

Cualquier compañía que afronte un proyecto de cierta magnitud —y la I+D de un nuevo medicamento claramente lo es— requiere financiación, ya sea externa o interna, si ya obtiene beneficios suficientes, reinvirtiéndolos en vez de distribuirlos entre sus accionistas. En este último caso, la rentabilidad va ligada, fundamentalmente, a una cotización creciente en el mercado de valores, a su vez influenciada por la opinión de los analistas y mercados financieros. Y, ¿cuál es el objetivo casi unánime —y, por tanto, la

obligación profesional de los gestores de las empresas—? Maximizar el beneficio dentro del nivel de riesgo asumido.

En consecuencia, la discrecionalidad de los altos directivos de esa compañía estará severamente condicionada por las expectativas del mercado. Y si optan por no alcanzarlas, aunque sea por intentar que el nuevo medicamento llegue al máximo número de pacientes, es muy probable que sean sustituidos por otros directivos menos altruistas.

También está muy generalizada la percepción, a menudo alentada por noticias y opiniones sensacionalistas, de que los precios y beneficios derivados de los MH son excesivos, incluso abusivos. Sin embargo, un reciente y desapasionado análisis³⁶ demuestra que las compañías más orientadas a ellos tienen un resultado peor, en términos financieros, que el resto de la industria biofarmacéutica.

No obstante, los precios habitualmente mucho más altos de los MH y el impacto creciente que se ha observado en los últimos años en los presupuestos nacionales han levantado voces críticas en relación a la sostenibilidad a largo plazo de estas terapias por parte de los SNS.

Todos estos hechos deberían hacer reflexionar acerca de la falta de perspectiva a medio y largo plazo de los diferentes agentes implicados que permita la incorporación de la innovación terapéutica, garantizando la sostenibilidad global del sistema. Curiosamente, a menudo son las asociaciones de pacientes con ER quienes defienden una postura más neutral, equidistante y sensible a las prioridades de uno y otro lado. Saben muy bien que, si el frágil equilibrio se rompe, serían los más directa y personalmente perju-

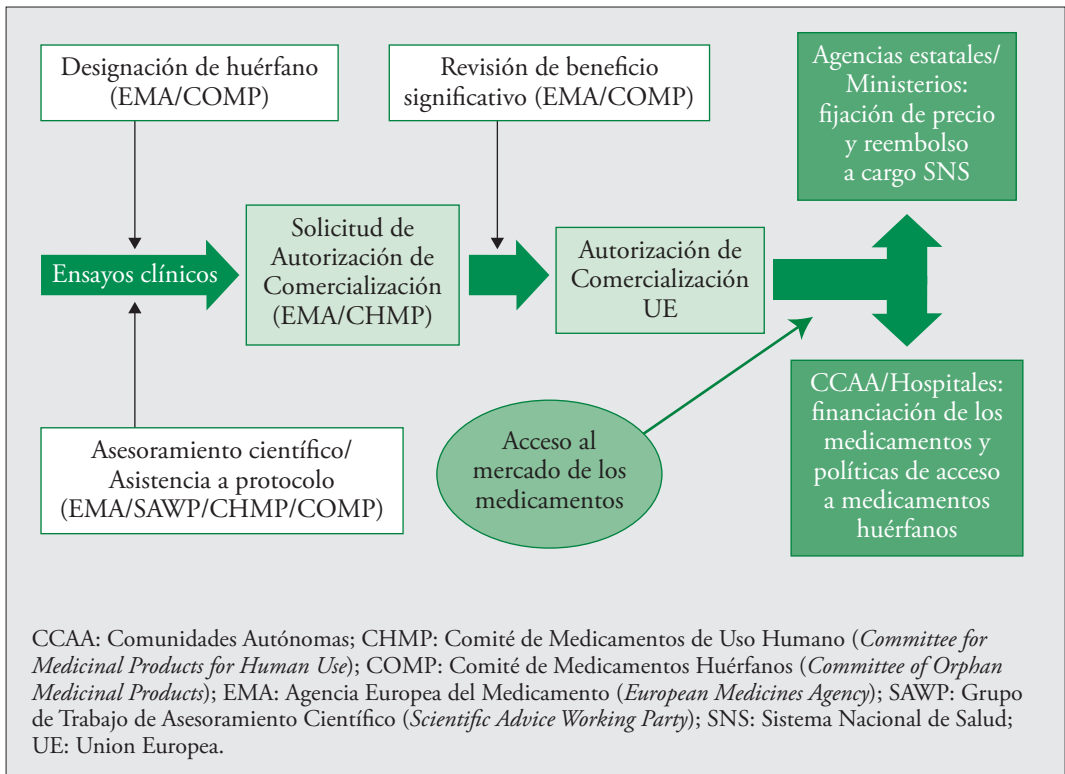


Figura 1. Procedimiento regulatorio y de acceso al mercado de los medicamentos huérfanos.

dicados. De hecho, la federación europea de pacientes con ER (EURORDIS) ya ha alertado de estos riesgos y ha puesto en cuestión si los precios de estos medicamentos obedecen a los resultados en salud obtenidos o a los costes ligados a su desarrollo, o si dependen exclusivamente de los objetivos marcados por los inversores³⁷. En nuestro país, la fijación del precio y de las condiciones de reembolso de los MH por parte del Ministerio de Sanidad van seguidas de una evaluación por parte de las Comunidades Autónomas, que son las responsables de la gestión, control y financiación de estas intervenciones. Además, las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales revisan y emiten sus propias

evaluaciones y recomendaciones de uso que plantean, en muchos casos, discrepancias en cuanto a las condiciones de uso y pueden generar una falta de equidad social en cuanto al acceso a estas terapias en los diferentes territorios del Estado (Fig. 1).

7. CONCLUSIÓN

Como bien saben los gestores sanitarios, es posible cuantificar la inversión y el gasto necesario para salvar o, más estrictamente, prolongar la vida a determinados pacientes y, por tanto, extrapolar el costo adicional, ya que no el valor, de cada una de esas vidas.

Sin embargo, una sociedad avanzada no puede regirse por criterios exclusivamente

economicistas. También ha de considerar criterios éticos tales como la solidaridad y la equidad, en los que se basa el propio Reglamento Europeo de medicamentos huérfanos. Pero es cierto que, incluso a nivel abstracto, determinadas situaciones excepcionales (y las ER, por su propia definición, lo son) tensionan hasta los paradigmas más consolidados.

La Constitución Española, como la de casi todos los países desarrollados, reconoce y garantiza la equidad en el acceso a los servicios de salud de todos los ciudadanos. Ahora bien, aunque también plantea la necesidad de suficiencia económica, la experiencia cotidiana pone de manifiesto, de forma especialmente aguda durante los últimos años, lo limitado de estos loables deseos.

Nos encontramos, por tanto, frente a un conflicto de difícil solución: el de la equidad societaria, genérica, *vs.* la equidad concreta, respecto al individuo, por excepcional que sea su situación. Nadie objetaría que el gasto sanitario destinado a una persona con una enfermedad grave sea, por ejemplo, 10, incluso 100 veces superior a la media. ¿Seguiríamos opinando igual si el múltiplo fuera 1.000 o 10.000?

Por tanto, ¿es necesario establecer límites?, ¿serían éticos? y, sobre todo, ¿en base a qué criterios, y con qué ámbito de aplicación? Este debate acontece en todos los países comunitarios y debería efectuarse con una visión supranacional y transparente con participación de expertos multidisciplinares y representantes de pacientes. No obstante, también se ha cuestionado cómo y hasta qué punto debe considerarse el valor de la rareza en estas decisiones³⁸.

Evidentemente, sería pretencioso incluso intentar dar respuesta a todas estas pregun-

tas, ante las que solo caben opiniones y argumentos. Pero creemos que es necesario plantearlas y abordarlas de forma serena, transparente, y buscar amplios consensos al respecto. Porque si no, los más anhelados avances biomédicos pueden acabar generando nuevas y mayores inequidades. Y hay pocas cosas más frustrantes para un paciente (y/o sus familiares) que percibir que algo se le deniega en base a una decisión arbitraria que no se basa en criterios objetivos ni en políticas transparentes y que no propician un marco estable de diálogo y cooperación para contribuir a la sostenibilidad del SNS, que es un bien común de todos los ciudadanos.

REFERENCIAS

1. An Act To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes, Disponible en: www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
2. Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=ES> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
3. EUCERD. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. Disponible en: www.eucerd.eu [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
4. EMA Rare disease (orphan) designations. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
5. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Disponible en:

- CalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
6. Rare Diseases Joint Action (EU). Disponible en: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1619 [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 7. Nace Rare Diseases International, La Voz Mundial de los Pacientes de Enfermedades Raras. Disponible en: www.eurordis.org/es/news/nace-rare-diseases-international-la-voz-mundial-de-los-pacientes-de-enfermedades-raras [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 8. ExPRESS 2016 Expert Patient and Researcher EURORDIS Summer School. Disponible en: www.eurordis.org/es/content/eurordis-summer-school-patient-advocates. [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 9. EMA Patients' and Consumers' Working Party. Disponible en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000017.jsp [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 10. Clinical Trials Transformation Initiative-Best Practices for Effective Engagement with Patient Groups around Clinical Trials. Disponible en: www.ctti-clinicaltrials.org/what-we-do/investigational-plan/patient-groups [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 11. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. Disponible en: www.ciberer.es [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 12. ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. Disponible en: www.erare.eu [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 13. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Disponible en: www.irdirc.org [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 14. Community Register of orphan medicinal products for human use. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 15. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012; 12: 23-9.
 16. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 62. Disponible en: www.ojrd.com/content/6/1/62 [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 17. Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 154. Disponible en: www.ojrd.com/content/9/1/154 [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 18. Divino V. The Budget Impact of Orphan Drugs in the US: A 2007-2013 MIDAS Sales Data Analysis. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper68994.html> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 19. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy.* 2011; 100: 4-17.
 20. Tufts Center for the study of drug development. Cost of Developing a New Drug, November 18, 2014. Disponible en: http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 21. Avorn J. The \$2.6 Billion Pill — Methodologic and Policy Considerations. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1877-9.
 22. MSF. R&D Cost Estimates: MSF Response to Tufts CSDD Study on Cost to Develop a New Drug. 2014. Disponible en: www.doctorswithoutborders.org/article/rd-cost-estimates-msf-response-tufts-csdd-study-cost-develop-new-drug [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 23. BACKGROUND. How the Tufts Center for the Study of Drug Development Pegged the Cost of a New Drug at \$2.6 Billion. Disponible en: <http://csdd.tufts.edu/files/>

- uploads/cost_study_backgrounder.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
24. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 921-9.
 25. EvaluatePharma® ORPHAN DRUG REPORT 2015. Disponible en: www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 26. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, J. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Health Econ.* 2003; 22: 151-85
 27. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 203-14.
 28. Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 62. Disponible en: www.ojrd.com/content/9/1/62 [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 29. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007; 23: 36-42.
 30. Simoens S. Health technologies for rare diseases: does conventional HTA still apply? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14: 315-7.
 31. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Q J Med.* 2005; 98: 829-36.
 32. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 74. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/7/1/74> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 33. Goldman D, Lakdawalla D, Philipson TJ, Yin W. Valuing health technologies at NICE: recommendations for improved incorporation of treatment value in HTA. *Health Econ.* 2010; 19: 1109-16.
 34. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Health.* 2013; 16: 1163-9.
 35. Fellows GK, Hollis A. Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 180. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/8/1/180> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 36. Morel T, Popa C, Simoens S. Market watch: Are orphan drug companies the pick of the pharmaceutical industry? *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13: 10.
 37. Le Cam Y. Conference European Parliament on 26 May 2015. "15 years after the Orphan Medicines Regulation, are rare disease patients getting the innovation and treatments they need?". Disponible en: www.efpia.eu/uploads/FINAL_report_OMP_event_26_May_2015.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
 38. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ.* 2005; 331: 1016-9.
 39. EMA. Orphan medicinal product designation. 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].

