



Rompiendo el punto muerto de acceso para no dejar a nadie atrás

Una contribución de EURORDIS y sus miembros sobre las posibilidades para el acceso pleno y equitativo de los pacientes a terapias contra las enfermedades raras en Europa

enero 2018



© Antoine Bonfils

Traducción al español de:

http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/positionpapers/eurordis_access_position_paper_final_412_2017.pdf realizado por FADEPOF* (Alejandra Menéndez y Luciana Escati Peñaloza) con la colaboración de Eva María Ruíz de Castilla.

¿Por qué este papel?

Este documento es una contribución de EURORDIS y sus miembros que ofrece una síntesis de su análisis, reflexiones y perspectivas sobre el tema del acceso a terapias de enfermedades raras. Esta es la versión final después de un proceso de reflexión iniciado en febrero de 2017 en el Simposio EURORDIS sobre "Mejorar el acceso de los pacientes de enfermedades raras a Terapias".

Durante estos últimos meses, EURORDIS ha escuchado comentarios, recopilado nueva información y probado ideas, que ahora están entrelazadas en esta contribución colectiva. **Este documento expresa un conjunto de posibilidades, estrategias, orientaciones y acciones concretas que nosotros, como representantes de la comunidad de enfermedades raras, creemos que son el enfoque correcto para garantizar un mejor acceso a una atención adecuada y, en particular, a terapias.**

Cuando se trata del acceso de los pacientes, nos rehusamos a aceptar un no por respuesta. No cederemos ante las debilidades del modelo actual. Nos ponemos de pie y hablamos por los pacientes primero. Nosotros, los pacientes con enfermedades raras, no somos el problema: somos parte de la solución.

Creemos que los nuevos modelos viables para mejorar el acceso solo pueden ser:

- dirigidos si se elevan a un nivel político más alto dentro de cada distrito electoral de las partes interesadas;
- desarrollados mediante una conversación colectiva en la que participen todas las partes interesadas, a fin de negociar y que sean construidos de una manera socialmente responsable; y
- conformados en un marco integral con una perspectiva global, además de abordar cada elemento y cada posibilidad.

A veces hay disponibles tratamientos que salvan vidas y mejoran la vida, pero necesitamos que sean asequibles para los sistemas nacionales de salud; necesitamos un entorno sostenible y predecible, y lo más importante, los pacientes deben poder acceder a ellos.

La ambición de EURORDIS es tener de 3 a 5 veces más terapias nuevas de enfermedades raras aprobadas por año, de 3 a 5 veces más baratas que hoy en 2025.

En el mundo de hoy, la ciencia y la tecnología ofrecen una oportunidad sin precedentes para abordar las necesidades médicas no satisfechas de personas que viven con enfermedades raras. Antes de que este potencial se traduzca en beneficios reales para la salud, el acceso está creando un punto muerto. Nuestro objetivo es desbloquearlo con determinación para no dejar a nadie atrás.

Terkel Andersen
President, Board of Directors
EURORDIS-Rare Diseases Europe

Yann Le Cam
Chief Executive Officer
EURORDIS-Rare Diseases Europe

1. Resumen ejecutivo

EURORDIS-Rare Diseases Europe, en el espíritu de construir sobre el Derecho a la Salud de las Naciones Unidas, y los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU de "garantizar vidas saludables y promover el bienestar para todos a todas las edades" y "no dejar a nadie atrás", cree que todas las personas tienen derecho a la misma calidad de atención.

Gracias a los avances en la ciencia y un entorno legislativo favorable, la cantidad de terapias para enfermedades raras ha aumentado de manera espectacular en la última década y continuará aumentando en el futuro previsible. Las personas que viven con una enfermedad rara deben poder esperar nuevas terapias y beneficiarse de ellas rápida y completamente, en toda Europa, tan pronto como se aprueben.

Acceso a medicinas: superando las debilidades del modelo actual

El tema del acceso a los medicamentos en general ha ganado reconocimiento en los últimos años por varias razones:

- La persistencia de un contexto económico en deterioro desde la crisis de 2008 y sus consecuencias en el mercado laboral y en los ingresos fiscales, que tienen un impacto negativo directo en la financiación de las instituciones de seguridad social.
- El envejecimiento continuo de las poblaciones, que a su vez amplifica la demanda de atención;
- La propia organización de los sistemas de salud, que deben revisarse y ser adaptados a los desafíos de hoy;
- El costo creciente del desarrollo de un medicamento innovador, desde el laboratorio hasta la aprobación para la comercialización;
- La llegada de medicamentos muy innovadores para condiciones generalizadas puestos en el mercado por sus fabricantes a precios elevados sin precedentes;

Enfrentado con lo anterior, los pagadores y las aseguradoras de salud, e incluso los formuladores de políticas y el público en general, se han encontrado en una situación difícil en la que los recursos limitados a su disposición implican elecciones difíciles.

El Reglamento de la UE sobre medicamentos huérfanos de 1999 sigue siendo un éxito en el cumplimiento de su objetivo principal: atraer inversiones para el desarrollo de terapias para enfermedades mortales o que ponen en peligro la vida de millones de personas que hoy en día no reciben ningún tratamiento o no reciben un tratamiento satisfactorio. Hasta la fecha, 143 productos han sido aprobados en virtud del Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE desde su adopción, 97 de los cuales aún mantienen el estatus de huérfanos después de su período de exclusividad en el mercado. Esto es un éxito, y debe ser celebrado con orgullo por todos.

Al contrario de lo que muchos creen, el estado de huérfano de un producto en Europa no es fácil de obtener, no es fácil de mantener y no está destinado a durar para siempre. De todas las solicitudes de designación de medicamentos huérfanos presentadas al Comité de Medicamentos Huérfanos en la EMA, **solo el 72% recibe una opinión positiva para la designación**. Entre los productos designados en base a un posible beneficio significativo sobre un tratamiento existente, **el 27% más perderá su estado de huérfano en el momento de recibir su autorización de comercialización**. Esto demuestra que en verdad la evaluación del estado de

huérfano es estricta y solo para las terapias que abordan necesidades médicas no satisfechas o tratamientos no satisfactorios.

Sin embargo, nuestra experiencia diaria brinda innumerables ejemplos de situaciones en las que **el precio de una nueva medicina huérfana resulta ser el obstáculo que los fabricantes y los contribuyentes no concuerdan, con consecuencias potencialmente dramáticas para los pacientes que necesitan acceso a las terapias.**

Es justo reconocer que los medicamentos huérfanos se han convertido en un destino atractivo para la inversión gracias a los muchos incentivos que ofrece la legislación, por ej. asesoramiento científico y asistencia de protocolo (con exención de tasas), estado de huérfano, exclusividad de mercado, etc. También es importante recordar que investigaciones recientes señalaron que de los **más de 70 medicamentos huérfanos aprobados por la EMA hasta abril de 2014, el 24% tenía un costo anual inferior a £10,000 (€11,000), y solo el 18% de ellos un costo anual superior a £100,000 (€111,000).**

También hay una gran cantidad de pruebas y documentación para demostrar que los medicamentos huérfanos siguen representando una fracción extremadamente pequeña de los presupuestos farmacéuticos de los Estados miembros de la UE: varias fuentes sólidas e independientes convergen en cifras muy inferiores al **5% del gasto farmacéutico total, en promedio para los Estados miembros de la UE.**

Reconocemos que algunas políticas de "alto precio por defecto" de ciertas compañías individuales, con poca o casi ninguna justificación aparte de lo que el mercado se percibe como capaz de soportar, han otorgado a los fabricantes de medicamentos huérfanos una reputación ampliamente negativa.

Los tres principales problemas que vemos que tienen el mayor impacto en el acceso a terapias innovadoras para las personas con enfermedades raras son:

- 1. Un modelo económico insostenible que alimenta la desconfianza entre los pagadores y las empresas:** debido a su complejidad, los medicamentos huérfanos plantean desafíos diferentes a las autoridades nacionales competentes para la fijación de precios y el reembolso, sobre todo porque tienden a llegar a una autorización de comercialización con mayores niveles de incertidumbre sobre la eficacia y la efectividad.
- 2. Una gran desconexión entre el valor de un producto y el precio reclamado:** vemos casos reales de productos nuevos para enfermedades con altas necesidades médicas no cubiertas que son aprobados para su comercialización por las autoridades reguladoras pero que nunca llegan a los pacientes que más los necesitan, porque se consideran demasiado costosos o no se considera que presenten suficiente valor para los sistemas nacionales de salud.
- 3. El costo de desarrollar nuevas terapias sigue siendo demasiado alto,** a pesar de los avances en las técnicas de modelado y evaluación que podrían reducir drásticamente las inversiones.

Consideramos que mantener ese enfoque es fundamentalmente insostenible, y que las asociaciones industriales, los principales actores corporativos y también la comunidad de inversionistas deben adoptar una postura firme hacia una estrategia de precios y un modelo de negocios más justos.

Un marco de posibilidades para un enfoque integral del acceso del paciente

Creemos que el marco de acceso actual, ciertamente en Europa, es improductivo y obsoleto. La búsqueda de formas de mejorar y ampliar el acceso de los pacientes a medicamentos huérfanos debe comenzar más arriba, en el momento en que se investigan y desarrollan los medicamentos.

Por cada nuevo medicamento huérfano que salga al mercado, será clave determinar:

1. cuál es el impacto presupuestario correcto en función de la indicación terapéutica en lugar de la prevalencia de la afección
 - a. para un nivel de precio dado para una población de pacientes bien definida
 - b. para un determinado nivel de incertidumbre sobre la eficacia clínica y la eficacia basada en datos científicos relacionados con el producto.

Debemos recordar que la mayoría de las personas que viven con una enfermedad rara en este momento han retrasado o no tienen acceso alguno al medicamento que necesitan, o que no hay otro medicamento existente.

Si se aprueba una terapia pero no llega a quienes la necesitan, ha fallado en su propósito principal. Debemos cerrar la brecha entre la innovación y el acceso, que se debe principalmente a la discrepancia entre la autorización concedida a nivel de la UE para un mercado fragmentado en 28 países diferentes.

Creemos firmemente que, en general, el marco de decisión de acceso actual, que se centra de forma desproporcionada en la dimensión financiera en lugar de mejorar los resultados de los pacientes en función de la generación de datos clínicos adicionales, debe revisarse en gran medida.

Todas las partes interesadas tienen una responsabilidad colectiva urgente para dar forma a un nuevo enfoque que acelerará la transferencia de los principales avances científicos en nuevas terapias de una manera predecible y sostenible para la sociedad. La ambición de EURORDIS con este enfoque es tener de 3 a 5 veces más nuevas terapias de enfermedades raras aprobadas por año, de 3 a 5 veces más baratas que hoy en 2025.

Este enfoque debería abarcar la siguiente propuesta de cuatro pilares:

1) Un nuevo plan para reducir costos y acelerar la I + D (Capítulo 4.1):

Varias herramientas, técnicas o metodologías existentes permiten que los medicamentos lleguen al mercado en mayor número y con inversiones más bajas. Hay buenas razones para creer que reducirían drásticamente el costo de I + D para terapias de enfermedades raras, reducirían el número de pacientes que necesitan participar en la investigación clínica y también reducirían el tiempo total necesario para un desarrollo completo.

[Lee nuestras recomendaciones \(p.30\)](#)

2) El diálogo temprano y la cooperación entre los sistemas de salud en la determinación del valor y en el acceso del paciente (Capítulo 4.2):

Un enfoque nuevo y más sostenible para el mañana debe descansar en una práctica de colaboración más sistemática y efectiva para un diálogo constante y continuo sobre el valor con los desarrolladores de productos, desde las primeras etapas de evaluación y toma de decisiones en adelante, y en todos los niveles de responsabilidad, con la debida participación de expertos clínicos y representantes de pacientes.

[Lee nuestras recomendaciones \(p.38\)](#)

3) Un marco europeo de cooperación transparente entre los sistemas sanitarios nacionales para la determinación de precios justos y de los impactos presupuestarios de la asistencia sanitaria sostenible (Capítulo 4.3):

Un marco transparente para la determinación de precios basado en los costos, el valor y las prioridades definidas por las políticas, respaldado por un conjunto de criterios bien definidos y bien aceptados, ayudará a garantizar una vinculación mejor y más evidente de los precios de los medicamentos con los componentes fundamentales de su valor.

[Lee nuestras recomendaciones \(p.52\)](#)

4) Un enfoque continuo para la generación de evidencia vinculada al gasto presupuestario de salud (Capítulo 4.4):

La evaluación adecuada de una tecnología innovadora no debe ser únicamente antes, sino también formativa (es decir, en el momento en que la innovación se implementa o en la práctica clínica real) e incluso más tarde sumativa (es decir, ofrecer una vista de 360° del pleno impacto de la innovación en estudio).

[Lee nuestras recomendaciones \(p.59\)](#)



El momento de la acción radical es ahora

Nuestra motivación detrás de este documento de posición es garantizar un mayor reconocimiento y comprensión de los principales problemas que enfrentan las personas que viven con una enfermedad rara en Europa hoy en día, y crear y alimentar un diálogo genuinamente constructivo sobre la base de las propuestas formuladas anteriormente.

Consideramos que este debate sigue siendo fundamentalmente político. ¿Estamos listos para aceptar que, desde una perspectiva de justicia social, es correcto y justo dar a todas las personas que viven con una enfermedad rara los tratamientos que tan urgentemente necesitan, tan pronto como estos tratamientos existen y están disponibles?

La indiferencia no es una opción. Queremos que todas las partes en este debate se tomen el tiempo para expresar sus respectivos intereses y reflexionar sobre las posibilidades expresadas en nuestro documento. Hacemos un llamado a las autoridades nacionales competentes para la fijación de precios y el reembolso y a los fabricantes de productos farmacéuticos para que indiquen cuál es su posición en cada una de nuestras propuestas: qué estarían dispuestos a asumir, y qué serían más reacios a aceptar.

Creemos que es posible un nuevo ecosistema, un marco basado en un enfoque global de la innovación para las necesidades médicas no cubiertas y en la sostenibilidad de los sistemas de salud, así como el atractivo financiero para la industria y los inversores. Y no creemos que este sea un sueño "futurista": se puede construir un enfoque estructurado con soluciones prácticas y métodos que ya se han puesto en práctica en diferentes niveles y en diferentes escalas.

Si bien una proporción abrumadora de debates recientes sobre el acceso tienden a centrarse exclusivamente en la innovación en los productos, confiamos en que la innovación también importa en los procesos y comportamientos. Los desafíos de hoy no se resolverán aplicando la mentalidad de ayer. Si se deben tomar riesgos para lograr avances científicos e innovación genuina, también se deben asumir riesgos para garantizar que los procesos y políticas del mañana sean más adecuados y también más justos que los de hoy.

Los desafíos de hoy no se resolverán aplicando la mentalidad de ayer

El acceso y la asequibilidad de los medicamentos, especialmente para las poblaciones minoritarias, como en el caso de las enfermedades raras, es hoy un punto importante de tensión en nuestras sociedades. Las personas que viven con una enfermedad rara que representa EURORDIS no se están acercando a este debate con el objetivo de exigir derechos especiales extraídos de la norma como comunidad desfavorecida.

Por el contrario, dado que este documento ha sido desarrollado en colaboración con nuestros miembros, demuestra claramente que nos estamos posicionando como ciudadanos responsables ansiosos por encontrar soluciones justas y equilibradas que respeten los valores humanísticos en el núcleo de nuestro modelo de sociedad europea, y permitirnos a todos participar plenamente en la vida de nuestras sociedades con un enfoque inclusivo. También creemos que la convocatoria de un acceso más estructurado que sustenta este documento, si se cumple, reforzará el atractivo y la competitividad de Europa en el mercado global.

En definitiva, nosotros, la comunidad de personas con enfermedades raras y, en términos más generales, todas las partes interesadas que tienen una responsabilidad individual en el desarrollo de nuevas terapias y proporcionándolas a los pacientes, tienen una responsabilidad colectiva urgente de diseñar un nuevo enfoque que acelere la transferencia de avances científicos importantes en nuevas terapias, de una manera predecible y sostenible para la sociedad.

2. Acceso a medicamentos: Superando las debilidades del modelo actual

El tema del acceso a los medicamentos¹ ha ganado reconocimiento en los últimos años, en particular debido a que los **sistemas nacionales de salud se han visto sometidos a una mayor presión financiera como consecuencia de varios factores** que incluyen, pero no exclusivamente:

- ☒ La persistencia de un contexto económico en deterioro desde la crisis de 2008 y sus consecuencias en el mercado laboral y en los ingresos fiscales, que tienen un impacto negativo directo en la financiación de las instituciones de seguridad social.
- ☒ El envejecimiento continuo de las poblaciones, que a su vez amplifica la demanda de atención;
- ☒ La propia organización de los sistemas de salud, heredada en gran parte de los tiempos más prósperos de nuestra historia, y que debe revisarse y adaptarse a los desafíos actuales, a través de un mayor enfoque en la prevención más que en el tratamiento, en una mejor gestión de las afecciones crónicas y en una mayor eficiencia en todas las etapas de la cadena de atención;
- ☒ El costo creciente del desarrollo de un medicamento innovador, desde el laboratorio hasta su aprobación para la comercialización, hoy se estima en USD 2.600 millones ^{a b}.

En este contexto, los productos farmacéuticos se han convertido en un tema importante dentro del gasto total en atención médica de un país. **El alcance de la contribución real de los productos farmacéuticos al empeoramiento de la sostenibilidad de los sistemas de salud es, sin embargo, discutible.** Aunque han surgido voces que señalan un aumento perceptible de los precios de los medicamentos a lo largo de los años, que a menudo se describe como cuestionable², aún se debe tener en cuenta que en muchos países europeos, el porcentaje del presupuesto gastado en productos farmacéuticos dentro del gasto total en salud se ha mantenido estable o incluso disminuido entre los años 1970 y el presente, mientras que el gasto sanitario paralelo ha aumentado bruscamente en cada país en el mismo período. Las últimas cifras disponibles de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) muestran que, "entre 2009 y 2014, el gasto en productos farmacéuticos cayó un 1,1% en términos reales en promedio en la Unión Europea" e, una evolución que debe ser puesta en perspectiva con el aumento demostrado en la longevidad y la reducción de

¹ Aunque a menudo se utilizan varias definiciones, prestamos apoyo en este documento al formulado por el Grupo de Desarrollo de las Naciones Unidas en 2003 como parte de sus "Indicadores para el seguimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM)", que pone de relieve las nociones de continuidad, en disponibilidad y asequibilidad en establecimientos de salud públicos o privados a una distancia razonable de los hogares de la población. En el mismo espíritu, se considera que el acceso sostenible depende de cuatro elementos: (1) la posibilidad de que los pacientes reciban los medicamentos apropiados en las dosis correctas y dentro de los plazos requeridos; (2) la capacidad de los gobiernos y las personas para pagar los medicamentos esenciales para mantener la salud; (3) la disponibilidad continua de fondos para pagar los tratamientos; y (4) la existencia de sistemas de salud y suministro que aseguren que los medicamentos estén disponibles cuando sea necesario.

² Dichas críticas han sido particularmente fuertes en los últimos años con la llegada de nuevos medicamentos innovadores con precios dentro del rango de 5 a 6 dígitos, p. la última generación de antivirales de acción directa contra la hepatitis C (uno de los cuales es el conocido Sovaldi de Gilead). Incluso más recientemente, varios casos de los llamados "aumentos de precios" por empresas individuales (por ejemplo, Valeant, por nombrar los más destacados) fueron expuestos y obtuvieron una atención sustancial tanto del público en general como de los responsables de formular políticas. El "aumento de precio" se define como un aumento en el precio de un medicamento dado, hasta un nivel mucho más alto de lo que se puede considerar razonable, justo o incluso ético.

la mortalidad prematura por cáncer atribuible a la innovación farmacéutica durante el mismo período de tiempo. f



Figura 1 - El éxito del Reglamento sobre medicamentos huérfanos se demuestra con los números.

2.1. Medicamentos huérfanos: enmarcados como el culpable perfecto

En ese contexto, los medicamentos huérfanos han recibido especial atención. Los medicamentos huérfanos son productos farmacéuticos diseñados para el tratamiento de enfermedades raras, una familia de más de 6.000 afecciones médicas, cada una de las cuales comparte la característica común de afectar a una población de pacientes pequeña a ultra pequeña, generalmente menos de 1 de cada 2.000 personas. Muchas de ellas son de origen genético y se manifiestan desde la temprana infancia en adelante. Con frecuencia son crónicos, degenerativos e incapacitantes, y a menudo acortan la esperanza de vida de las personas afectadas.

Estas mismas características de las enfermedades raras plantean una serie de preguntas, por ejemplo, en cuanto al nivel de priorización y los recursos que los sistemas de salud pública deberían dedicarles, en lugar de las enfermedades más extendidas que afectan a poblaciones mucho más grandes. ¿Deberían las personas que viven con una enfermedad rara tener derecho al mismo nivel de cuidado?

Una respuesta adecuada e imparcial a estas preguntas debe basarse en los principios esenciales de justicia social, igualdad y solidaridad que constituyen la piedra angular de nuestras sociedades, y que los Estados Miembros de la Unión Europea han reconocido como tal hace mucho tiempo. Recientemente en las Conclusiones del Consejo de la Presidencia maltesa de la UE de 16 de junio de 2017, que reiteró que "los sistemas de salud ofrecen un beneficio social más amplio que va más allá de la protección de la salud humana y contribuye en gran medida a la cohesión social, la justicia social y el crecimiento económico".⁹

¼ de personas que viven con una enfermedad rara en Europa informan que el tratamiento que necesitan no está disponible en su país durante los 12 meses anteriores

[«Access to treatment: Unequal care for European rare disease patients » A Rare Barometer Survey \(February 2017\)](#)

La Unión Europea ha elegido muy claramente seguir eso en diciembre de 1999, cuando el **revolucionario Reglamento (CE) n.º 1411/2000 de la UE sobre medicamentos huérfanos** establecía que "los pacientes que padecen enfermedades poco frecuentes deberían tener la misma calidad de tratamiento que los demás pacientes". La Recomendación del Consejo de junio de **2009 sobre medidas en el ámbito de las enfermedades raras** fue aún más lejos, al subrayar que "los principios y valores generales de la universalidad, el acceso a una atención de buena calidad, equidad y solidaridad, tal como se respaldan en las conclusiones del Consejo sobre valores y principios comunes en los sistemas de salud de la UE del 2 de junio de 2006, son de suma importancia para los pacientes con enfermedades raras".

Estas declaraciones encontraron ramificaciones sustanciales a nivel nacional cuando los Estados Miembros de la UE lucharon durante los años 2000 a 2015 para desarrollar planes de acción nacionales para enfermedades raras y traducir en políticas reales la ambición de justicia social y una mayor asistencia a las personas cuyas condiciones raras generan una abrumadora acumulación de vulnerabilidades médicas, sociales y financieras.

Este enfoque también ha encontrado una inmensa resonancia a nivel global, ya que observamos en los últimos años la aparición de una agenda global más estructurada en torno a las nociones de "Derecho a la Salud" y "Cobertura Universal de Salud". Entre los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) señalados por las Naciones Unidas a finales de 2015, el tercero, titulado "Buena salud y bienestar", consagra el objetivo de "garantizar vidas saludables y promover el bienestar para todos en todas las edades" como esenciales para lograr cualquier progreso hacia el desarrollo sostenible. Aún más, la ambición subyacente de todos los ODS en su conjunto es, tal como lo expresa la propia ONU, "no dejar a nadie atrás", o en otras palabras, llegar primero a las poblaciones más rezagadas y que tienen las mayores necesidades.

2.2. El problema de los precios

Tradicionalmente, los medicamentos huérfanos a menudo llevan etiquetas de precios que exceden los precios de los medicamentos para condiciones más comunes, entre otras cosas debido a los desafíos intrínsecos al desarrollo de terapias a menudo muy complejas para enfermedades no menos complejas, y de tamaño pequeño a ultra-pequeño de la población total de pacientes que mecánicamente pone un límite firme en el tamaño del mercado desde el cual un fabricante puede buscar recuperar su inversión original de investigación y desarrollo. A su vez, ese último elemento también explica por qué, históricamente, los pagadores y las aseguradoras de salud generalmente no han evitado cubrir el costo de los medicamentos huérfanos y el cuidado de personas que viven con una enfermedad rara, precisamente porque, a pesar de los precios unitarios significativamente altos, los bajos números de los pacientes que debían recibir dichos medicamentos significaba que el impacto presupuestario general y la exposición financiera en la que se incurriría eran en última instancia de un orden razonable de magnitud en comparación, por ejemplo, con las enfermedades crónicas que pueden estar más generalizadas en la población total.

Pero, recientemente, ese equilibrio en sí mismo ha sido cuestionado por varias razones.

Una de ellas es que los sistemas de atención médica se han visto sometidos a una nueva y tremenda presión debido a la llegada de medicamentos muy innovadores (y a veces revolucionarios) para afecciones generalizadas como el VIH-SIDA, la hepatitis C o varios tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama), melanoma metastásico o cáncer de pulmón no microcítico, por nombrar algunos) ^h.

Estas medicinas han sido puestas en el mercado por sus fabricantes a precios altos sin precedentes presentados como un reflejo de su valor real, en particular cuando estos nuevos medicamentos ofrecen una promesa de curación o, al menos, una duración más corta del tratamiento con muchos menos efectos negativos en comparación con terapias existentes más antiguas. Este momento decisivo ha llevado a pagadores y aseguradores de salud a desarrollar serias preocupaciones de que tales precios, cuando se los relaciona con poblaciones mucho más amplias de pacientes que padecen estas enfermedades, llevarían a un impacto presupuestario desproporcionado mucho más allá de lo que los sistemas nacionales de salud pueden actualmente resistir.

En esencia, hay buenas razones para cuestionar y desafiar tales preocupaciones, especialmente porque es un hecho probado que la competencia entre varios productos desarrollados por diferentes titulares de autorizaciones de comercialización ha llevado en muchos casos a una disminución significativa en el tiempo tanto en los precios como en el impacto presupuestario sobre los sistemas de salud, lo que demuestra que, en el caso de las enfermedades comunes, la regulación económica mediante la competencia leal en el mercado puede funcionar realmente. Sin embargo, las previsiones actuales ofrecen poca seguridad, según la cual las medicinas más innovadoras deberían ver la luz en el futuro cercano, especialmente en condiciones muy extendidas para las cuales no existe tratamiento hoy en día (por ejemplo, el Alzheimer como un ejemplo importante) y en niveles de precios que razonablemente no se podía esperar que fueran más bajos.

Enfrentado con lo anterior, los pagadores y las aseguradoras de salud, los responsables de las políticas e incluso la opinión pública en general, se han visto atrapados en una situación desafiante donde los recursos limitados a su disposición significan que se deben tomar decisiones exigentes y decisiones de priorización. En ese contexto, **no es sorprendente que los precios de los medicamentos huérfanos hayan sido cuestionados y que hayan surgido críticas acerca de si es justo y razonable satisfacer las necesidades de unos pocos de igual modo que se hace con todos.**

Además de esto, una serie de decisiones o prácticas de los fabricantes de medicamentos huérfanos también, con el tiempo, plantearon preguntas en la mente de los tomadores de decisiones de salud pública y los defensores de pacientes por igual sobre si el alto precio de un medicamento huérfano determinado debería siempre ser aceptado como legítimo. Se pueden delinear tres tipos obvios de situaciones.

- **Es razonable preguntarse si existe una justificación real para reutilizar una preparación hospitalaria existente, bien establecida y barata para la cual no hay preocupación de seguridad en un producto sujeto a autorización de comercialización, y si ese nuevo producto debería tener un precio de cientos**

de veces más que la preparación original cuando la aprobación se basa en un conjunto limitado de datos clínicos, buenos procesos de fabricación y estudios de toxicología. Como observamos en casos muy frecuentes, mientras que los hospitales están obligados a prescribir dichos productos después de la aprobación, el precio muy elevado significa que los responsables de la toma de decisiones deben pensarlo dos veces y que, en muchos países, el tratamiento deja de proporcionarse, o los hospitales continúan brindando la preparación original en total incumplimiento de la legislación europea. En tal situación, ¿dónde está la ventaja clínicamente relevante para los pacientes y para los sistemas de salud?

- **Otro ejemplo clásico es la extensión de las indicaciones para un producto previamente comercializado, que a menudo va acompañado hoy de un aumento en el precio, supuestamente para recuperar inversiones adicionales en estudios clínicos en la nueva condición bajo consideración.** Pero es justo desafiar esto: deberíamos ver situaciones mucho más contrastadas de acuerdo con el alcance de los estudios realizados y el tamaño de la población objetivo. Por ejemplo, en el caso de un medicamento huérfano para el cual las diferentes pequeñas poblaciones objetivo asociadas con cada indicación individual se suman para formar una población mucho menos pequeña en general, ¿por qué no sería legítimo abrir una discusión sobre el vínculo entre volumen y precio?
- E incluso en el caso en que un nuevo medicamento huérfano represente un avance científico genuino e incuestionable, cuyo valor puede entonces reflejarse en una clase de precio más alta, ¿cuál es la razón irrevocable de por qué su precio debe establecerse en 6 o incluso una cifra de 7 dígitos en lugar de una de 4 a 5 dígitos? Las compañías e inversionistas proporcionan muy poca evidencia para justificar este enfoque. **La pregunta fundamental sigue siendo: ¿quién debería pagar en última instancia por los próximos desarrollos en la cartera de una empresa? ¿Deberían ser sus accionistas mediante la inversión de fondos basados en el valor de capital de la empresa? ¿O debería ser el sistema de salud público basado en el valor de los primeros productos aprobados y reembolsados para esta empresa?**



Thaïs y Matthieu, mucopolisacaridosis tipo 1, Francia.

2.3. Entendiendo los hechos

Las situaciones descritas anteriormente están directamente inspiradas por desarrollos reales y plantean preguntas no menos genuinas. **Sin embargo, sería una falacia deducir de unos pocos casos bien identificados que los precios de todos los medicamentos huérfanos son cuestionables, y que todos los medicamentos huérfanos están contribuyendo a socavar la sostenibilidad de nuestros sistemas de salud en crisis.**

En verdad, también hay una gran mayoría de medicamentos huérfanos aprobados y comercializados hasta la fecha, cuyos precios no han alimentado ninguna controversia, como los muchos tratamientos aprobados en los últimos 15 años para la hipertensión arterial pulmonar o el mieloma múltiple. Como una cuestión de hecho, investigaciones recientes señalaron que los costos anuales de más de los 70 medicamentos huérfanos aprobados por la EMA hasta abril de 2014 oscilaron entre £726 (€805) y £378,000 (€420,000) y que, **si bien las cifras en el rango superior son realmente significativas, el costo medio fue mucho más razonable en £30,000 (€33,000) por año.** Además, el estudio mostró que el 24% de todos los medicamentos huérfanos considerados en esa revisión tenían un costo anual inferior a £10,000 (€11,000), y solo el 18% de ellos un costo anual superior a £100,000 (€111,000).¹

«El costo anual varió entre £ 726 y £ 378,000 (mediana: £ 30,000). El 24% de los medicamentos cuestan menos de £ 10,000 al año [y solo] el 18% cuesta [arriba] £ 100,000 al año.»

Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ y Heneghan CJ. (2015)

Es posible, y realmente muy necesario, tener una comprensión más precisa y granular de lo que parece ser una realidad muy diversa:

☐ Las **preparaciones hospitalarias** que han sido aprobadas como medicamentos huérfanos han provocado un acalorado debate en torno a sus etiquetas de precio alto, en vista de su valor añadido a veces muy limitado.³

☐ Para los medicamentos contra los **cánceres raros**, que han mejorado significativamente las esperanzas de supervivencia de los pacientes para muchas de estas afecciones, el debate ha estado dominado en los primeros 10 años posteriores a la adopción de la normativa de la UE sobre medicamentos huérfanos en el caso Gleevec / Glivec. Un medicamento en particular que pasó por varias extensiones de indicación a diferentes tipos de cáncer, lo que condujo a una ampliación sustancial de la población objetivo del producto y, de facto, a la creación de un "éxito de ventas" comercial.⁴ En verdad, algunos de estos medicamentos deben ser reconocidos como transformadores, mientras que otros han llegado al momento de la autorización de comercialización con una incertidumbre mucho mayor sobre su efectividad real. Sin embargo, la situación en el campo de cánceres raros no es fundamentalmente diferente de lo que se puede observar con cánceres frecuentes, en el sentido de que los sistemas de salud pública aceptan la noción de que los avances terapéuticos en la lucha contra el cáncer tienden a ser incrementales, con avances marcados mediante el uso de terapias combinadas.

³ Los casos recientes que han llamado la atención del público incluyen, por nombrar algunos: hidroxycarbamida para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes; ácido carglúmico para el tratamiento de niveles altos de amoníaco en la sangre debido a la deficiencia de NAGS; o trióxido de arsénico para el tratamiento de leucemia promielocítica aguda recurrente / refractaria.

⁴ Para mayor referencia, leer en particular <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190613/> y <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598066/>

❑ Si observamos ahora los grupos de medicamentos aprobados que han cambiado el curso de condiciones raras como la **hipertensión arterial pulmonar o el mieloma múltiple**, es evidente que sus niveles de incertidumbre sobre la eficacia clínica a menudo han representado un problema en el momento de la aprobación comercial: de ahí la pérdida de su estado de huérfano en el momento de la autorización de comercialización en ausencia de datos convincentes sobre un beneficio significativo. Pero, a su vez, los medicamentos huérfanos indicados para estas afecciones que conservaban su estado deberían considerarse como un beneficio adicional significativo en comparación con los tratamientos existentes, y su valor clínico no debería cuestionarse. Además, en varios casos bien documentados (por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar, mieloma múltiple, hemofilia), la exclusividad del mercado de la UE no ha obstaculizado la competencia leal entre varios productos de terapia de enfermedades raras desarrollados por diferentes titulares de autorizaciones de comercialización, y ha llevado a bajar los precios y ayudar a absorber el impacto presupuestario general.

❑ El campo de los **trastornos metabólicos del almacenamiento lisosomal** ha estado dominado por terapias de reemplazo de enzimas y otros tratamientos biotecnológicos altamente sofisticados, que han demostrado ser usualmente muy efectivos, pero también tratamientos crónicos de por vida a largo plazo y costosos. Es un hecho que varias empresas en rápido crecimiento especializadas en medicamentos huérfanos han construido su éxito en tales productos, y que, como a menudo hay un solo tratamiento disponible para una enfermedad específica o para un subconjunto de población específico en una condición dada, la competencia ha sido menos feroz en ese nicho, lo que lleva a una mayor evaluación comparativa en la determinación de los precios en fábrica. Si bien estas terapias tienden a llegar al mercado en el mismo rango de precio alto, también presentan un buen perfil de seguridad y eficacia para las necesidades médicas no cubiertas. Dicho esto, también se asocian generalmente con una gran incertidumbre sobre su efectividad, sobre el nivel variable de respuesta de paciente a paciente, o aún sobre los diferentes regímenes para aplicar. El hecho de que esas incertidumbres puedan subsistir incluso 10 años después de la entrada en el mercado es un problema grave que hay que abordar. Tres, cinco o siete años después de la aprobación, ¿ha aumentado el valor del dinero?

❑ La mayoría de las otras medicinas huérfanas existentes hoy forman un grupo muy diverso y mixto, algunas con una gran incertidumbre sobre su efectividad, mientras que otras no; algunos con precios altos, mientras que otros son mucho más razonables. Es en esta categoría de productos que la política de **"alto precio por defecto" de ciertas compañías individuales, con poca o casi ninguna justificación aparte de lo que el mercado percibe como capaz de soportar, ha ganado a los fabricantes de medicamentos huérfanos toda una reputación ampliamente negativa**. Consideramos que mantener ese enfoque es fundamentalmente insostenible, y que las asociaciones industriales, los principales actores corporativos y la comunidad de inversores deben adoptar una postura firme hacia una estrategia de precios y un modelo de negocios más justos; en caso contrario, la ráfaga de críticas mordaces y la desconfianza general de los políticos y del público en general solo se fortalecerá.

2.4. ¿Es el Reglamento de Huérfanos de la UE el problema?

¿Qué podemos quitar de esta breve categorización?

Contrariamente a la opinión recibida, el problema real no es realmente el impacto del presupuesto en términos absolutos. A pesar de la abrumadora atención y las críticas derivadas de los precios muy elevados de algunos productos individuales, existe una gran cantidad de pruebas y documentación para demostrar que los **medicamentos huérfanos siguen representando en general una fracción extremadamente pequeña de los presupuestos farmacéuticos de los Estados miembros de la UE: ¡varias fuentes sólidas e independientes convergen a cifras muy por debajo del 5% del gasto farmacéutico total en promedio para los Estados miembros de la UE que ofrecen actualmente el mayor acceso posible!**

Un estudio exhaustivo de 2011 que analiza la modelización del coste total de los medicamentos huérfanos en Europa entre 2010 y 2020 como porcentaje del gasto farmacéutico europeo total, encontró que, si bien aumentó del 3,3% en 2010 al 4,6% en 2016, **la proporción del gasto total representado por medicamentos huérfanos alcanzarían una meseta y se estabilizarían entre 4% y 5% hasta 2020.**^j

Un estudio comparativo de 2013 centrado en Suecia y Francia concluyó que **el impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos en estos dos países se estabilizaría entre el 4% y el 5% del gasto farmacéutico nacional total en 2020**, y se mantendría de forma sostenible en una pequeña proporción del mismo a pesar de las preocupaciones del pagador sobre el crecimiento de las tasas de designación.

Un estudio similar de 2014 en los Países Bajos concluyó que **"el impacto presupuestario individual de los medicamentos huérfanos es a menudo limitado, aunque existen excepciones"** y que, aunque está aumentando firmemente, la proporción del gasto farmacéutico gastado en medicamentos huérfanos alcanzó solo el 4,2% en 2012, con "la tasa de crecimiento relativa disminuyendo en el tiempo".^l

Un estudio aún más reciente en Letonia en 2016 mostró que **el gasto anual en medicamentos huérfanos todavía representaba una pequeña fracción tanto del mercado farmacéutico total en el país (0,84%) como del presupuesto total de reembolso de medicamentos (2,14%), con un particular producto que representa el 34% de ese gasto.**^m

Con esto en mente, ¿pueden describirse seriamente a los medicamentos huérfanos como el meollo del problema, y ser asimilados a la proverbial "última gota" que romperá irremediablemente "la espalda del camello" y dirigirá nuestros ya de por sí tensos presupuestos de los sistemas de salud nacionales para completar la bancarrota? Creemos que dicho reclamo es en gran medida exagerado y no refleja la realidad que observamos a diario.

Desde nuestro punto de vista, el verdadero problema es, para cada medicamento huérfano nuevo que llega al mercado, **determinar cuál es el impacto presupuestario correcto para un determinado nivel de precio; para una población de pacientes bien definida basada en la indicación terapéutica en lugar de la prevalencia de la condición; y para un nivel dado de incertidumbre sobre la eficacia clínica y la efectividad en base a datos científicos relacionados con el producto.**

Y esto, a su vez, es la razón por la cual **creemos firmemente que el marco de decisión actual, que se centra desproporcionadamente en la dimensión financiera en lugar de mejorar los resultados de los pacientes en función de la generación de datos clínicos adicionales, debe revisarse en profundidad, y con valor.** Debemos encontrar colectivamente nuevas formas y acordar nuevas soluciones para garantizar que los precios de los futuros medicamentos huérfanos se determinen de manera decididamente más justa. Debemos asegurarnos de que los resultados del paciente vuelvan a ser el factor más importante en la

decisión, y que los pacientes no estén expuestos a demoras o restricciones de acceso injustificables.⁵ Debemos lograr un equilibrio más aceptable entre las demandas conflictivas de una incertidumbre científica que está aquí para quedarse, y de una sostenibilidad financiera que más que nunca necesita restaurarse.

Este documento pretende estimular dicho debate al establecer un conjunto de posibilidades sobre cómo se puede estructurar un nuevo enfoque que satisfaga mejor la necesidad de pacientes con enfermedades raras de tener acceso completo a medicamentos huérfanos, pero también ayuda a restablecer la transparencia y la confianza entre pagadores y empresas farmacéuticas allanar el camino para una fijación de precios justos y garantizar que el valor de los nuevos medicamentos se optimice para la sociedad.



Wojciech, Stanislaw y Katarzyna, atrofia muscular espinal 1, Polonia.

⁵ Un reciente informe de investigación de la Oficina de Economía de la Salud (marzo de 2017) ilustra que, si bien una gran mayoría de los 143 medicamentos huérfanos con una autorización de comercialización válida en la UE hoy en día está disponible y es accesible en países como Alemania y Francia, esa proporción puede caer tan solo entre 30% y 60% solo en muchos otros países europeos. En Inglaterra, menos del 50% de los medicamentos huérfanos aprobados son financiados rutinariamente por el NHS. Además, mientras que el tiempo más corto entre la autorización y el reembolso se observa en Francia e Italia (con un promedio de 19 meses, ¡más de 1 año y medio!) Ese tiempo puede aumentar hasta 23 meses en España y superar ampliamente la Marca de 2 años en el Reino Unido. Para más detalles: <https://www.ohe.org/publications/comparing-access-orphan-medicinal-products-oms-united-kingdom-and-other-european>



Lo que estamos llamando para

- i. Las personas que viven con una enfermedad rara deben poder esperar nuevas terapias y beneficiarlas de manera rápida y completa, en toda Europa, tan pronto como se aprueben, a fin de vivir su vida personal y social en todo su potencial.
- ii. En plena sintonía con la letra y el espíritu de construir sobre el Derecho a la Salud de las Naciones Unidas y los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU de "garantizar vidas saludables y promover el bienestar para todos a todas las edades" y "no dejar a nadie atrás", y con la firme aspiración de aferrarse al Reglamento de la UE sobre medicamentos huérfanos, la Recomendación del Consejo sobre la acción en el campo de las enfermedades raras, art. 13 de la Directiva de la UE sobre el derecho de los pacientes a la asistencia sanitaria transfronteriza y a las orientaciones esenciales esbozadas en las Conclusiones del Consejo de la Presidencia maltesa de la UE de 16 de junio de 2017, afirmamos que la dignidad humana común a todas las personas, incluidas las personas que viven con una enfermedad rara: los habilita a la misma calidad de atención.
- iii. Nosotros, la comunidad de personas con enfermedades raras y, en términos más generales, todas las partes interesadas que tienen una responsabilidad individual en el desarrollo de nuevas terapias y proporcionarlas a los pacientes, tenemos la responsabilidad colectiva urgente de dar forma a un nuevo enfoque que acelere la transferencia de avances científicos importantes en nuevas terapias, en una forma predecible y sostenible para la sociedad.

3. La necesidad de claridad sobre los medicamentos huérfanos: Reiterando los hechos, disipando malentendidos comunes

Como contribuyentes de larga data al debate público sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos, recientemente hemos notado un marcado aumento en el número de comentarios negativos o interpretaciones dirigidas al Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE de 1999 y en algunas de sus disposiciones, por ejemplo con respecto a la exclusividad del mercado de la UE.

Por lo tanto, solo es oportuno preguntar: ¿está el Reglamento de la UE sobre medicamentos huérfanos en el origen de todos los problemas de acceso y asequibilidad observados hoy?

Nuestra opinión es que esta es una profunda incomprensión de la legislación y de sus disposiciones.

3.1. Desafiando percepciones erróneas comunes sobre los medicamentos huérfanos

Basamos nuestro análisis en varios hechos indiscutibles:

- La Regulación de Medicamentos Huérfanos de la UE ha desempeñado, y sigue desempeñando, su función principal, es decir, **atraer inversiones en el desarrollo de terapias** para enfermedades que hoy en día no reciben tratamiento o no reciben un tratamiento satisfactorio. ¹¹ El Reglamento aborda de manera adecuada lo que sigue siendo un importante problema de salud pública, es decir, las necesidades de millones de personas que viven con enfermedades potencialmente mortales o debilitantes.
- **Para una empresa y para los inversores que le prestan su apoyo financiero, la financiación del desarrollo de un medicamento huérfano para una enfermedad poco frecuente o extremadamente rara aún está lejos de ser una opción de negocio fácil u obvia.** Los costes y las dificultades asociados de llevar un medicamento huérfano del laboratorio al paciente son muy importantes, en particular en relación con los mecanismos innovadores de acción o vectores empleados (por ejemplo, terapias génicas y celulares). Una característica clave de las enfermedades raras es también que la base de conocimiento disponible es muy limitada o incluso inexistente, ya sea en términos de comprensión de la historia natural de una enfermedad determinada, de los criterios de valoración pertinentes y validados para retener, de tener acceso a los mejores expertos y centros de investigación o registros robustos, y también del mayor riesgo de fallas en etapas tardías. Esta característica, a su vez, se traduce en barreras al desarrollo que cualquier empresa dispuesta a ingresar en este campo de la medicina debe abordar inevitablemente, muy a menudo a un costo mucho mayor. Como resultado, muchos de los actores más pequeños de la industria, completamente enfocados en medicamentos huérfanos o ultrahuérfanos, a menudo aún no son rentables hoy en día, a pesar de estar en el negocio por años.
- Hasta la fecha, 143 productos han sido aprobados por la Regulación de Medicamentos Huérfanos de la UE desde su adopción, 97 de los cuales todavía tienen estatus de huérfano. Este es un éxito genuino, que debe ser celebrado con orgullo por todos: las instituciones europeas, los Estados

miembros, las compañías que desarrollan medicamentos huérfanos, los médicos y, lo más importante, los pacientes y sus familias.

- Es justo reconocer que los medicamentos huérfanos se han convertido en un destino atractivo para la inversión gracias a los principales incentivos ofrecidos por la legislación. Por ejemplo, el asesoramiento científico y la asistencia de protocolo (con exención de tasas), el estado de huérfano, la exclusividad de mercado, etc. No es menos justo, sin embargo, reconocer que, sin tales incentivos, **estas inversiones probablemente habrían sido canalizadas a otros segmentos de la economía que ofrece altos rendimientos, en lugar de investigación en salud y farmacéutica**. El efecto atractivo de dichos incentivos debe verse por lo que es, un ecosistema frágil y transitorio, y alentamos a los encendidos críticos de la legislación a pensar dos veces y cuidadosamente sobre las consecuencias a largo plazo de los mensajes públicos y las posiciones que podrían crear muy rápidamente suficiente preocupación o imprevisibilidad para disuadir a los analistas financieros, inversionistas y corporaciones de invertir sus recursos en la investigación y descubrimiento de nuevos medicamentos.
- **La situación actual en Europa no se puede analizar y comprender adecuadamente en completa desconexión de la de los Estados Unidos**. Históricamente, Estados Unidos ha dado los primeros pasos políticos importantes para acelerar el desarrollo de terapias de enfermedades raras, ya en 1982, con una Ley de Medicamentos Huérfanos que condujo a un fuerte aumento en el número de designaciones y medicamentos aprobados. Una particularidad de la Ley de medicamentos huérfanos de los EE. UU., a diferencia del Reglamento de medicamentos huérfanos de la UE, era que no incluía ninguna disposición relacionada con el "beneficio significativo" de los nuevos medicamentos huérfanos⁶, por lo que en los Estados Unidos casi todos los productos han terminado recibiendo autorización de comercialización. Y conservando su estado de huérfana más adelante. Si bien sería ilusorio pretender que Europa no sea un jugador entre otros en un mercado competitivo global hoy en día, también debemos darnos cuenta, y aceptar, que las legislaciones no son sólo "declaraciones de virtud", sino que son instrumentos por los cuales un país o región puede asegurar una ventaja en esa competencia económica. En ese sentido, y en un contexto en el que la actual legislación estadounidense es considerada por los inversores o compañías como más atractiva que su contraparte europea, debemos preguntarnos honestamente cuál es el efecto de una derogación del Reglamento de la UE sobre medicamentos huérfanos en general, o incluso de una mera restricción del alcance de sus incentivos. Y hay buenas razones para creer que, lejos de tener el impacto virtuoso que algunos esperan sinceramente, esto solo enviaría la señal de que la UE está renunciando a atraer inversiones y desarrollos clínicos a su territorio. Del mismo modo, no es descabellado esperar que el segundo impacto de tal medida sea canalizar una gran parte de las inversiones de I + D de hoy y mañana a los Estados Unidos, donde las empresas y la comunidad financiera podrían obtener mayores rendimientos de sus inversiones, con el resultado concreto de ver muchas más generaciones de medicamentos huérfanos llegar a la comercialización primero en los Estados Unidos y luego, solo mucho más tarde, en Europa. ¿Podríamos -y todos los ciudadanos europeos que vivimos con una enfermedad rara y en extrema necesidad de una terapia- considerar seriamente tal situación como una gran mejora sobre lo que existe hoy en día?
- Al contrario de lo que se cree, **el estado de huérfano de un producto en Europa no es fácil de obtener, no es fácil de mantener y no está destinado a durar para siempre**. Tiene valor para el

⁶ El Reglamento de la UE sobre medicamentos huérfanos nº 141/2000 estipula en su artículo 3 "Criterios de designación" que un medicamento debe ser designado como medicamento huérfano sobre la base de dos criterios únicamente, uno de los cuales es la ausencia de otro método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento para una condición dada o, si existiera tal método, el beneficio significativo entregado por el medicamento bajo consideración sobre dicho método existente. El mencionado "beneficio significativo" se define en el artículo 3, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 847/2000 como «una ventaja clínicamente relevante o una contribución importante a la atención del paciente». El objetivo de la legislación es fomentar y recompensar tratamientos innovadores que puedan aportar ventajas significativas para los pacientes, además de mostrar todas las pruebas necesarias sobre la calidad, la seguridad, la eficacia y la prevalencia. Para más información, consulte la Comunicación de la Comisión Europea sobre la aplicación de los artículos 3, 5 y 7 del Reglamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos (2016 / C 424/03) accesible aquí: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOC_2016_424_R_0003&from=EN

desarrollador de medicamentos; debe ser mejor entendido y valorado por el proveedor de atención médica. De todas las solicitudes de designación de huérfanos presentadas al COMP en la EMA, solo el 72% recibe una opinión positiva para la designación. Entre los productos designados basados en un posible beneficio significativo sobre un tratamiento existente, el 27% perderá su estado de huérfano en el momento de recibir su autorización de comercialización. ⁹ Y para aquellos que aún han conservado su estado de huérfano, debe ser teniendo en cuenta que ese estado solo dura 10 años, no para siempre. Hoy en día, después de 18 años de vigencia del Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE, solo quedan 91 medicamentos con exclusividad activa en el mercado, frente a un total de 130 medicamentos aprobados e indicados para enfermedades poco frecuentes, que han perdido con el tiempo el estado de huérfano. Esto claramente no reivindica ni respalda el concepto de un "tsunami" abrumador de medicina huérfana, como lo describen o denuncian algunos comentaristas.

- **La exclusividad del mercado de la UE consagrada en la Regulación de Medicamentos Huérfanos de la UE no es un monopolio.** Este es un concepto erróneo profundo, y el hecho de que este concepto erróneo sea repetido regularmente por muchos no lo convierte de repente en una verdad. El principio de la exclusividad del mercado es simple y solo ofrece, cuando corresponda, una protección contra la entrada en el mercado de un producto similar durante dicho período de exclusividad. Este incentivo fue creado y agregado a la legislación para permitir que una empresa recupere su inversión exitosa durante un período de tiempo. Contrariamente a lo que muchos parecen creer, la exclusividad del mercado no impide en lo más mínimo la entrada en el mercado de otros medicamentos para la misma afección. Todo lo contrario, de hecho: en los últimos años, un observador preciso y neutral podría notar la aparición de grupos de designaciones y aprobaciones huérfanas, porque las empresas consideran que hay menos riesgo e incertidumbre para ellas al ingresar a un campo clínico donde existe ya un mayor nivel de conocimiento científico y médico, así como reguladores y asesores de salud más experimentados.
- **La exclusividad del mercado no conduce automática y unívocamente a altos precios para los medicamentos huérfanos.** Este es otro concepto erróneo profundo, que ignora por completo el hecho de que los precios de muchos medicamentos huérfanos generalmente se consideran razonables. Un precio alto no está engendrado directamente por la exclusividad del mercado, sino que está determinado por el precio que el titular de una autorización de comercialización decide reclamar, según su estrategia, y por la negociación que sigue entre el titular de la autorización de comercialización y los pagadores.
- Además, el "precio", ya sea el precio de fábrica o el precio de referencia europeo, no es lo que los pagadores realmente pagan. Lo que efectivamente se paga en la vida real es un factor de todas las negociaciones subsiguientes, que generalmente se asocian con todo tipo de arreglos financieros mutuamente acordados que van desde reembolsos, topes de precios, recuperaciones, pagos basados en resultados, provisión de cantidades libres de un producto determinado, etc. Basarse únicamente en un precio nominal ex ante ofrece solo una visión distorsionada de la realidad, y tiende a subestimar los instrumentos y el poder de negociación a manos de los pagadores.

La exclusividad del mercado de la UE consagrada en el Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE no es un monopolio



Daniil, síndrome de Williams, Rusia

3.2. La debilidad: La persistente fragmentación del mercado europeo

De manera fundamental, todas las partes interesadas en Europa deberían reconocer que **la principal limitación del Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE es que se inspiró directamente en la Ley de Medicamentos Huérfanos de los EE. UU.** (Que, originalmente en la década de 1980, se desarrolló, adoptó e implementó para un entorno de mercado liberal con más de 300 compañías privadas de seguros de salud y una cobertura pública marginal), mientras que Europa es, por el contrario, un entorno de mercado altamente regulado, con medicinas pagadas principalmente de presupuestos públicos alimentados por sistemas de seguridad social, y con pagadores que negocian en nombre de la sociedad en el nivel de 28 Estados miembros individuales.

Esta incongruencia entre el espíritu original de la exclusividad del mercado de la UE y la realidad de un mercado regulado fragmentado crea un desequilibrio. Una gran mayoría de los Estados miembros, excepto quizás los más poblados como Francia, Alemania o el Reino Unido, carecen de poder y no pueden tener suficiente masa crítica para negociar por sí mismos cuando se trata de terapias contra enfermedades raras. Incluso cuando lo hacen, todavía se basan en un número pequeño o muy pequeño de pacientes. Como siempre en las enfermedades raras, todo tiene que ver con los números, y con el pequeño número de pacientes, ante todo. **Este desequilibrio de poder de negociación entre el titular de la autorización de comercialización, que posee un medicamento para una necesidad médica no satisfecha, y los pagadores a nivel de los sistemas nacionales de salud es la cuestión fundamental.** Existe para todos los medicamentos destinados a poblaciones pequeñas, con o sin estado de huérfano, y no es un problema que pueda abordarse únicamente en el ámbito de aplicación del Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE. **La solución, si la hay, está firmemente en manos de los propios Estados miembros de la UE si desean regular la exclusividad del mercado de la UE. Al organizar de forma proactiva su cooperación y coordinar mejor sus sistemas sanitarios nacionales, los Estados miembros pueden recuperar el poder para convertirse en socios reales en las negociaciones comerciales con los fabricantes a fin de obtener una mejor relación calidad-precio y mejores medicamentos para los pacientes.**

A este respecto, es reconfortante y alentador que **los gobiernos nacionales comprendan cada vez más este concepto**, como se ejemplifica en las recientes Conclusiones del Consejo de junio de 2017 sobre el párrafo

zo, que "señala que se abordan las características y los desafíos específicos de la asistencia sanitaria". El mercado de innovaciones terapéuticas, en particular en el campo de las enfermedades raras, puede beneficiarse de la cooperación voluntaria para garantizar un equilibrio entre el acceso, la calidad, la asequibilidad y la sostenibilidad de los sistemas de salud. Sin embargo, la necesidad de traducir esa comprensión en acción y las iniciativas políticas reales siguen siendo apremiantes. EURORDIS-Enfermedades raras Europa acoge con satisfacción los pasos dados por muchos Estados miembros individuales de la UE para permitir una mayor cooperación, por ejemplo: Bélgica, los Países Bajos, Luxemburgo y Austria dentro de la plataforma BeNeLuxA, o más recientemente incluso varios Estados miembros (Rumania, Grecia, Chipre, Malta, Italia, España, Portugal e Irlanda) que suscribieron la Declaración de Valletta, pero hacemos un llamamiento a ellos y a otros que aún no están involucrados para que hagan más y particularmente para explorar cómo estos nuevos procesos colectivos podrían aplicarse, en primer lugar, a medicamentos huérfanos o ultrahuérfanos.

Por todas las razones anteriores, es francamente una paradoja asombrosa que la exclusividad del mercado de la UE se describa tan ampliamente como una gran ventaja, especialmente porque en verdad este "mercado de la UE" al que se concede exclusividad está **extremadamente fragmentado entre 28 países**, a veces incluso regiones dentro de los países, y a veces incluso condados más individuales u hospitales individuales a nivel local.

Si la UE realmente toma en serio su objetivo de lograr una mayor realización del Mercado Único en un esfuerzo por aumentar la competitividad, el crecimiento y el empleo, un paso lógico inmediato debería ser alentar a los Estados miembros, con la Comisión Europea actuando como facilitador, para establecer una verdadera colaboración a nivel europeo para un enfoque estructurado de este mercado en su conjunto a fin de unificarlo mucho más de lo que es hoy.

Algunas consideraciones finales, todas basadas en la realidad del Tratado de la Unión Europea:

- **El marco normativo farmacéutico de la UE aplicable a los medicamentos huérfanos no puede ir más allá de un conjunto básico de componentes**, tales como: la designación de huérfano centralizado europeo obligatorio; asesoramiento científico europeo y asistencia de protocolo; la autorización de comercialización centralizada obligatoria para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto (y un beneficio significativo cuando sea relevante); o las actividades de investigación de seguridad y eficacia posteriores a la comercialización acordadas a través de procedimientos centralizados.
- **La red HTA (de evaluación de la tecnología sanitaria) europea, basada en la consulta en curso sobre escenarios para el futuro de la HTA en la Unión Europea, podría proporcionar en los próximos años una plataforma para un asesoramiento científico centralizado obligatorio europeo y una evaluación rápida de la eficacia clínica**, basada en información científica y médica compartida. Para cobrar vida, esto podría requerir la adopción de un nuevo Reglamento de la UE a fin de convertirse en una vía obligatoria para todas las terapias de enfermedades raras como mínimo; y garantizar que las autoridades nacionales competentes vuelvan a utilizar automáticamente el informe de evaluación común a nivel nacional para evitar dos niveles de evaluación, posibles divergencias de opinión y, en general, una duplicación innecesaria de esfuerzos y el desperdicio de recursos escasos.
- Un reglamento de la UE por sí solo no puede imponer unilateralmente la colaboración en materia de precios y acceso a los mercados como la nueva práctica estándar entre los Estados miembros. **Pero una Recomendación del Consejo, adoptada por el Consejo de la Unión Europea y por todos los Estados miembros en ella, en pleno respeto de su valor indicativo y no obligatorio, podría no obstante proporcionar la chispa necesaria -el apoyo político y el apoyo organizativo-** para poner una colaboración europea más efectiva entre los sistemas nacionales de salud para gobernar mejor y regular la ventaja económica vinculada al principal incentivo otorgado en la legislación existente - es decir, la exclusividad del mercado de la UE- y ofrecer un enfoque más estructurado al mercado de la UE a la que la exclusividad se concede.

3.3. En resumen

Al finalizar esta reflexión, esperamos que nuestros lectores recuerden y estén de acuerdo con un puñado de nociones importantes.

La primera es que el precio nominal de un medicamento huérfano, sin importar su nivel (muy a menudo razonable, a veces alto y ocasionalmente muy alto) no es más que un indicador débil de lo que los sistemas de salud pública y los pagadores realmente desembolsan y del impacto presupuestario general que una medicina huérfana particular tendrá en los recursos públicos.

La segunda es que las críticas actuales dirigidas exclusivamente al Reglamento de Medicamentos Huérfanos de la UE, como si fuera la única madre de todos los problemas de acceso y asequibilidad (y como si desgarrarlo fuera suficiente para resolver todos los problemas mencionados), necesita ser inmensamente matizado y mitigado. Un análisis cuidadoso de la legislación y los hechos revela que, si bien es imperfecto, no merece convertirse en un chivo expiatorio.

La tercera y última es que, en nuestra opinión, la única salida virtuosa de este dilema para vincular la ciencia con la economía y el valor agregado terapéutico real en el uso clínico con una buena relación calidad-precio, no será un desafío la Regulación de Medicamentos Huérfanos de la UE, sino más bien el darse cuenta de lo que falta más allá en términos de colaboración europea entre los sistemas nacionales de salud para reforzarla y completarla.

Con este fin, EURORDIS-Rare Diseases Europe presenta las siguientes propuestas como oportunidades para mejorar el acceso de los pacientes.



Sunna (derecha) con su hermano, hemiplejía alternante de la infancia, Islandia

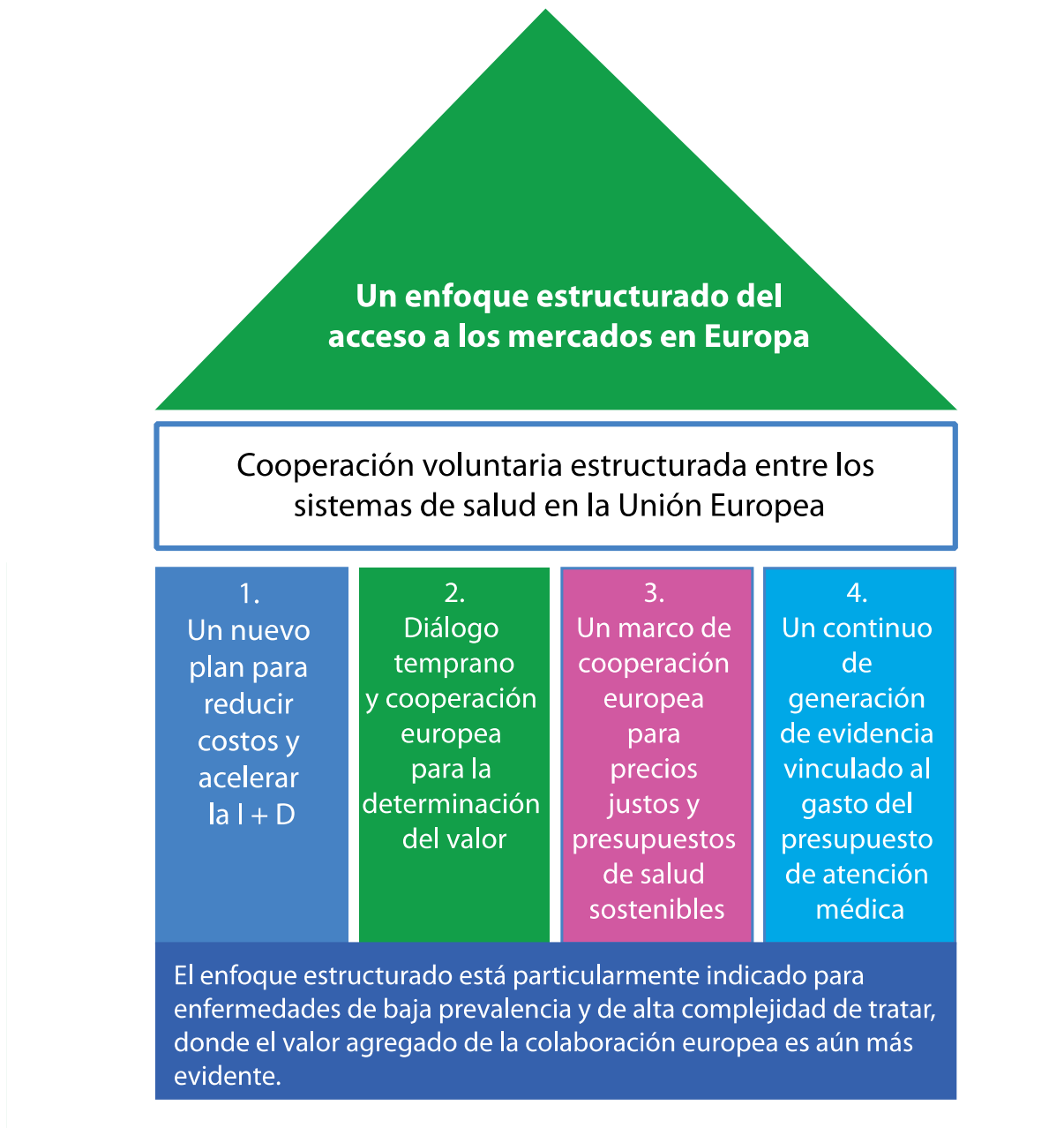


Nuestras recomendaciones

La colaboración europea entre los sistemas sanitarios nacionales es la única forma inmediata de transformación pragmática para abordar la falta de integridad del marco regulatorio farmacéutico de la UE sobre medicamentos huérfanos y para generar un acceso estructurado, predecible, sostenible y equitativo para los pacientes en toda la Unión Europea.

- Debemos reafirmar, y la sociedad en su conjunto debe reconocer, que los pacientes con enfermedades raras merecen el mismo nivel de calidad de atención que cualquier otro ciudadano. Ese principio fue proclamado como una elección fundamental hecha conscientemente por la sociedad cuando se adoptaron el Reglamento de la UE sobre medicamentos huérfanos, la Comunicación de la Comisión Europea y la Recomendación del Consejo sobre enfermedades raras, o aún la Directiva de la UE sobre los derechos de los pacientes a la atención médica transfronteriza. No debemos olvidar. No debemos retroceder en esto. Y tenemos que actuar en consecuencia. Nuestra ambición común debería ser no dejar a nadie atrás.
- Debemos reconocer que las terapias de enfermedades raras, debido a que sus características específicas (pequeñas poblaciones de pacientes, conocimientos médicos dispersos ...) las diferencian de los medicamentos más comunes, requieren una "generación continua de evidencia", a lo largo de su ciclo de vida, desde la orientación y las evaluaciones científicas hasta mucho después del momento de la autorización de comercialización, así como el acceso temprano de los pacientes para abordar las necesidades no satisfechas de enfermedades que a menudo son potencialmente mortales y debilitantes. Y debemos aceptar la consecuencia lógica: que el nivel requerido de experiencia, de debate y de decisión para apoyar en un enfoque tan nuevo solo puede encontrarse a nivel europeo, no a nivel nacional.
- Debemos vincular la economía con la ciencia y, en consecuencia, también debemos vincular cualquier discusión sobre el precio de los medicamentos huérfanos con el nivel de evidencia proporcionado en el momento de la negociación y con claras actividades de investigación posteriores a la comercialización para la reducción de las incertidumbres asociadas a estos medicamentos.

4. Un marco de posibilidades para un enfoque integral del acceso del paciente: una interpretación visual



4.1 Pilar 1: Un nuevo plan para reducir costos y acelerar la I + D

1 Un nuevo plan para reducir costos y acelerar la I + D

Las dificultades de acceso tienden a atraer mucha atención cuando un medicamento se está por lanzar al mercado, ya que las tensiones pueden comenzar a polarizarse entre sus fabricantes y las autoridades nacionales competentes para establecer precios y reembolsos sobre la interpretación del valor y beneficio de esos medicamentos para los pacientes, o la adecuación entre estos elementos y el precio solicitado por el fabricante para esa medicina. EURORDIS-Rare Diseases Europe cree, sin embargo, que los problemas de acceso encuentran sus verdaderas raíces mucho antes. **La búsqueda de formas de mejorar y ampliar el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos que necesitan debe comenzar más arriba, en el momento en que se investigan y desarrollan los medicamentos.**

4.1.1. Las empresas necesitan ser innovadoras mucho más audaces en su estrategia y procesos de I + D

Existen hoy en día varias herramientas, técnicas o metodologías que pueden permitir que los medicamentos lleguen al mercado en mayor número y con inversiones más bajas, acelerando los tiempos de desarrollo pero a la vez reduciendo los costos incurridos por las empresas desde los diseños iniciales hasta la aprobación. Estos enfoques innovadores, que cada vez más encuentran su camino en la práctica común con niveles ciertos de confiabilidad, ofrecen nuevas vías para diseñar y ejecutar ensayos clínicos, y se caracterizan entre otras cosas:

- **Los diseños de ensayos clínicos en poblaciones pequeñas (por ejemplo, ensayos clínicos cruzados, ensayos secuenciales, estudios con múltiples brazos) y métodos estadísticos innovadores (por ejemplo, métodos bayesianos)** son aceptados por la EMA desde 2006 y, en base a la experiencia adquirida, ahora incentivados por EMA y recomendados por IRDiRC (Consortio Internacional de Enfermedades Raras). Creemos que ahora deben ser **el diseño y el método de preferencia para el desarrollo de terapias de enfermedades raras**. Debe darse la debida prioridad a la exploración de la viabilidad de los estudios clínicos que requieren reclutar menos pacientes, lo que permite ensayos más rápidos y, en última instancia, que reducen el umbral de inversión requerida manteniendo altos estándares de robustez de los datos. Muy excepcionalmente, observamos que el caso del conservadurismo y de la cautela extrema está hoy más del lado de la industria y menos de los reguladores, y es por eso que pedimos a los desarrolladores de productos que sean mucho más audaces. Para las compañías que desarrollan nuevas medicinas huérfanas, buscando desde las primeras etapas de desarrollo. El Asesoramiento Científico y Asistencia de Protocolo de EMA es el enfoque correcto para discutir sus diseños y métodos de ensayos clínicos de una manera que cumple completamente con las expectativas de los reguladores.
- **La medición de los resultados relevantes para el paciente (PROM)** son esenciales en el desarrollo de la terapia de enfermedades raras y ha surgido un consenso en los últimos años sobre la necesidad de desarrollarlas de manera más consistente. Además, la experiencia en ese frente ha crecido rápidamente, tanto en los Estados Unidos como en Europa. Para apoyar esta importante tendencia, el Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC) ha desarrollado recomendaciones que involucran a todas las partes interesadas desde los reguladores, las autoridades de EST (Evaluadores de Tecnología para la salud) hasta los representantes de los pacientes, los médicos y las empresas. [†] La EMA también ha fomentado el desarrollo de las PROM en una etapa temprana del desarrollo del producto

para integrarlas tanto como sea posible en los ensayos clínicos como criterios de valoración secundarios, y ahora es posible obtener una calificación de una PROM por parte de EMA⁷ a través de una parte específica del procedimiento de asesoramiento científico. Un uso más amplio de las PROM ha ayudado, y podría haber ayudado incluso a más productos, a presentar datos más convincentes en el momento de la autorización de comercialización. Como el CHMP solo puede basar su opinión científica en la evidencia disponible, las PROM contribuyen a crear un conjunto de pruebas relevantes para los pacientes que se traducen en beneficios clínicos (o riesgos) que ellos perciben como significativos. Además, las PROM han resultado útiles para respaldar la preparación del dossier de valor fundamental de un producto antes de la evaluación de EST. Las PROM son generalmente específicas de una enfermedad, o de un subtipo de una enfermedad, no específicas a un producto, y deben ser diseñadas sistemáticamente en las primeras etapas de desarrollo clínico, por la compañía, en buena colaboración con expertos médicos y representantes de pacientes de la enfermedad a la cual está dirigida el producto determinado.

- **Los biomarcadores y su calificación** son alentados tanto por la EMA, como por las autoridades de la ETS (Evaluación de tecnologías sanitarias) y por los pagadores, siempre y cuando exista evidencia sólida de que el punto final sustituto medido con un biomarcador realmente se traduce en un beneficio clínico.
- **Las alternativas a los modelos animales** actualmente no están tan extendidas, aunque observamos un uso creciente de modelos celulares in-vivo o in-silico. La ciencia y la tecnología están progresando rápidamente y necesitan más apoyo a través de la financiación de los sectores público y privado por igual. Las alternativas a los modelos animales, cuando existen y alcanzan un alto nivel de confiabilidad, pueden ayudar a ahorrar años de investigación e inversiones masivas en estudios animales a menudo complejos.
- **Registro de Pacientes**, incluidos los datos biológicos y clínicos, puede ser un conductor importante para diseñar ensayos clínicos avanzados en enfermedades raras y acelerar el reclutamiento de pacientes para estos ensayos clínicos. Las Redes de Referencia Europeas (ERN) ^u recientemente establecidas ofrecen una nueva oportunidad que es nada menos que un cambio de paradigma de investigación sobre enfermedades raras en Europa, es decir, la oportunidad de registrar a todos los pacientes consultando a un experto médico en un centro de referencia, ya sea un miembro pleno o afiliado de una ERN, con una base de datos mínima común, procedimientos operativos estándar e interoperabilidad completa entre los centros nacionales de expertos dentro de una ERN, así como entre las ERN para las 24 áreas terapéuticas cubiertas. El conjunto de datos común en la base fundamental de este proyecto debe incluir OrphaCode, el genotipo, el fenotipo basado en la Ontología ^v del Fenotipo Humano y las habilidades funcionales o discapacidades basadas en la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (ICF). ^w Apoyamos la inclusión de estos elementos en la Plataforma de TI proporcionada por la Comisión Europea a ERN, en base a la experiencia de proyectos anteriores como Epirarey, PARENT^z y RD-Connecta ^{aa}. Las personas afectadas o potencialmente afectadas por una enfermedad rara son la categoría de la población que más se beneficiará más con la secuenciación del genoma y el exoma y otras tecnologías futuras de avanzada: ellos están a la vanguardia de los nuevos modelos de investigación. En combinación con las posibilidades cada vez mayores de la bioinformática, en conjunto impulsarán cambios importantes en la forma en que los ensayos clínicos futuros se llevarán a cabo más rápido, mejor y de modo más económico.
- **Los registros para cada enfermedad rara** deben crearse tan pronto como sea posible para así apoyar el desarrollo de nuevas terapias y monitorear su impacto. Tal debería ser aún más el caso cuando varios productos están en desarrollo para la misma enfermedad, formando un bloque de desarrollo. Estos registros deben desarrollarse de acuerdo con estándares comunes, como ya ha recomendado el IRDiRC a nivel internacional, y de acuerdo con el trabajo ya realizado por el Centro Común de Investigación (JRC) ^{bb}

⁷ Un ejemplo reciente es la Carta de apoyo de mayo de 2016 firmada por la Agencia Europea de Medicamentos para informar a la Fundación Española de Síndrome de Dravet de la aprobación de la calificación de "Plataforma de datos de pacientes" como una herramienta electrónica para capturar los resultados informados por los pacientes en epilepsias pediátricas. Más detalles aquí: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/05/WC500206671.pdf

de la Comisión Europea para la Plataforma de la UE sobre Registro de Pacientes con Enfermedades Raras.^{cc}

- **Los estudios de historia natural son cruciales**, a menudo faltan o se inician en una etapa demasiado avanzada, cuando el desarrollo de un producto ya está muy avanzado. Los estudios de historia natural son esenciales para construir la base de conocimiento cuando se desarrolla una terapia de enfermedades raras o cuando se trata de estimular el desarrollo de terapias en un área de enfermedad. Los estudios de historia natural proporcionan un mejor conocimiento sobre el curso de la enfermedad, así como sus características múltiples y complejas, y también permiten una identificación más rápida de parámetros clínicos relevantes, así como una validación de métodos adecuados para medirlos o una mejor anticipación de cómo se pueden desarrollar tales métodos.
- **Las redes de investigación clínica sobre enfermedades raras** pueden ofrecer un enfoque estructurado para la investigación clínica, pueden ayudar a eliminarle el riesgo a la inversión y, en última instancia, pueden generar un mayor desarrollo de terapias para enfermedades raras con necesidades totalmente insatisfechas. Ahora que existen 24 ERN con casi 1.000 centros de expertos de alto nivel, EURORDIS-Rare Diseases Europe, los líderes clínicos que coordinan estas 24 ERN, el Grupo de Expertos de la Comisión Europea en Enfermedades Raras (que incluye representantes de los 28 Estados miembros también como representantes de la industria, académicos y pacientes) están pidiendo una integración de las infraestructuras de investigación de la UE con estos ERN. EURORDIS, los líderes clínicos de ERN e IRDiRC^{dd} (que lanzarán en 2017 un Grupo de Trabajo sobre Redes de Investigación Clínica de Enfermedades raras) están convocando conjuntamente el financiamiento de redes de investigación clínica integradas dentro de los ERN, por enfermedad o por grupo de enfermedades. Una plataforma compartida, un conjunto de métodos y herramientas, así como un conjunto de datos común estándar o mínimo (incluidos los datos de genotipo y fenotipo) alimentados por la recopilación de datos de por vida sería un factor importante para acelerar la identificación y el reclutamiento de pacientes, pero también investigación sobre nuevos objetivos clínicos y biomarcadores, así como su validación a nivel internacional. También acelerarían en gran medida la ampliación de la formación de los médicos de los hospitales (que a menudo pueden estar muy especializados en enfermedades raras, pero mucho menos en ensayos clínicos, recopilación y validación de datos de calidad, asuntos regulatorios y evaluaciones de tecnología sanitarias).
- **La participación de los representantes de los pacientes es el ciclo de vida del producto**, desde las primeras etapas de desarrollo y basada en buenas prácticas comprobadas, es un método cada vez más recomendado por los reguladores, tanto EMA como FDA^{ee}, para ayudar a dar forma a preguntas de investigación y basarlos en las necesidades de los pacientes y las opciones de tratamiento preferidas. Las conversaciones estructuradas y transparentes en línea ascendente (por ejemplo, a través de Community Advisory Boards) ofrecen un vehículo confiable para anticipar mejor los estudios de historia natural, para comprender mucho mejor lo que significa vivir con la enfermedad o para sentar las bases para un registro inicial de enfermedades, para la identificación de centros expertos o para la elaboración de PROM. De acuerdo con la experiencia de las compañías y los representantes de pacientes recopilados hasta la fecha, una mayor participación de los pacientes contribuye en gran medida a "reducir el riesgo" del desarrollo del producto y reducir la cantidad de posibles errores que la empresa puede cometer.

Estas herramientas son aún más importantes en nuestro campo, que se caracteriza por poblaciones de pacientes pequeños a ultra pequeños, en los que la expresión genética de la enfermedad puede ser muy heterogénea, incluso entre individuos supuestamente afectados por el mismo subtipo de enfermedades. Esto, a su vez, genera dudas sobre la posibilidad, o incluso simplemente la relevancia, de ensayos aleatorizados controlados con placebo, y subraya la extrema necesidad de nuevas metodologías más en sintonía con la realidad experimentada por los pacientes que representamos y defendemos.

El siguiente dilema debería reconocerse finalmente con claridad, **los ensayos clínicos aleatorios doble ciego son una gran y esencial fuente de conocimiento médico, pero el conocimiento que proporcionan solo se formula en promedios, y es simplemente un reflejo de la muestra estadística de individuos pacientes inscritos en los ensayos: nada más, nada menos. Es una falacia pretender que están ofreciendo el mayor nivel posible de comprensión de cómo funciona un medicamento en el paciente: porque esto siempre crea una incertidumbre.**

Estas limitaciones quedan más expuestas cuando se intenta aplicar esa metodología a enfermedades raras ya que la escasez de pacientes disminuye aún más la relevancia estadística de tales ensayos.

Los diseños no convencionales y los métodos o herramientas innovadores presentados anteriormente, así como el enfoque más estructurado que articule el cuidado y la investigación de las enfermedades raras, son profundos "cambiadores de juego". Pueden transformar el modelo actual de desarrollo de productos y reforzarse mutuamente. Si se ponen en práctica, hay buenas razones para creer que **reducirían drásticamente el costo de I + D** para terapias de enfermedades raras, reducir el número de pacientes que necesitan participar en estudios clínicos (que es un objetivo justo desde una perspectiva ética, pero también es importante para mantener un número suficientemente grande de pacientes no experimentados para futuros ensayos clínicos), y también reduce el tiempo total necesario para el desarrollo completo del producto desde la prueba de concepto hasta la aprobación. **Como tal, pueden cumplir mejor las expectativas de los pacientes (más y mejores medicamentos de calidad), de las empresas (aprobaciones más rápidas y predecibles) y de las autoridades nacionales competentes para la fijación de precios y el reembolso (menos incertidumbre y menores costos de desarrollo).**

También estamos convencidos de que adoptar estos nuevos avances realmente permitirá a los investigadores clínicos Europeos desarrollar y ejecutar muchos más ensayos en Europa para las enfermedades raras y ultra raras en comparación con el presente.

4.1.2 Los cambios innovadores en I + D pueden ayudar a resolver la dificultad del acceso

Instamos a las empresas a adoptar estos avances científicos inmediatamente; no hacerlo es simplemente fomentar las dificultades, los malentendidos, las tensiones y, en última instancia, el retraso en el acceso.

Pero también instamos a los gobiernos y pagadores a ser igualmente justos y a esforzarse por analizar y comprender cómo las nuevas técnicas, que se bosquejan aquí, claramente diferentes a las vías de desarrollo más clásicas, son sumamente relevantes y necesarias en el caso de los tratamientos para enfermedades raras. Los gobiernos y los pagadores también deben ser consistentes en su apreciación. Con demasiada frecuencia todavía observamos que, en determinados países, **la autoridad reguladora médica puede estar bastante abierta a estos métodos innovadores, mientras que la autoridad ETS (Evaluación de la tecnología sanitaria) puede ser mucho más reacia y dudosa de la validez de un nuevo método de estudio, por lo tanto, considerar la evaluación reglamentaria con menor confianza, si no desconfianza absoluta.** Esta falta de acuerdo no tiene fundamentos científicos, económicos o políticos que justifiquen su continuación.



Nuestras recomendaciones

- Los desarrolladores de productos deben considerar los métodos específicos de ensayos clínicos en poblaciones pequeñas como el primer enfoque de elección mientras buscan desde el principio el asesoramiento científico Europeo paralelo de EMA y HTA; deben anticipar el desarrollo de PROMs, estudios de historia natural, pasos iniciales en el desarrollo del registro de enfermedades, biomarcadores y alternativas a modelos animales, con los objetivos principales de reducir el número de pacientes involucrados en estudios clínicos, reduciendo el tiempo total de los estudios de pruebas concepto de aprobación regulatoria, y reducir drásticamente la inversión financiera en I + D.
- Las organizaciones de pacientes deben crear Juntas Asesoras Comunitarias compuestas por representantes de pacientes capacitados, por enfermedad o por grupo de enfermedades, a fin de permitir un diálogo estructurado, de alta calidad y transparente con los desarrolladores de productos de la academia o la industria.
- Con la plataforma de TI para los ERN, la Comisión Europea debería apuntar a registrar a todos los pacientes que consultan en cualquier punto de un ERN, con un conjunto de datos mínimo común que incluya fenotipo, genotipo y funciones para acelerar la identificación del paciente y el reclutamiento de ensayos clínicos, pero también para ofrecer un "bloque de construcción" para iniciar más registros de enfermedades y facilitar el desarrollo de tratamientos más tempranamente.
- Los financiadores públicos, la Comisión Europea y las autoridades competentes de los Estados miembros en política de investigación deberían apoyar una mayor integración de la atención y la investigación. Una característica esencial podría ser el servicio Europeo de infraestructura de investigación en todas las ERN y las redes de investigación clínica por enfermedad o por grupo de enfermedades integradas dentro de la ERN, para acelerar la identificación y reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos, para producir más estudios de historia natural y estudios longitudinales, y proporcionar economías de escala sólidas en un entorno de investigación estructurado y de alto rendimiento para productos en desarrollo en una Europa más competitiva.
- Los Estados miembros de la UE deben garantizar una mayor comprensión y una valoración constante de estos métodos innovadores con una alineación entre los reguladores de sus medicamentos, los evaluadores de tecnologías de la salud y los expertos responsables de la negociación de precios y las decisiones de reembolso.

4.2. Pilar 2: El diálogo temprano y la cooperación europea entre los sistemas sanitarios para la determinación del valor y el acceso del paciente.

2 Diálogo temprano y cooperación Europea para determinar el valor

La realidad que observamos hoy abunda en casos reales de nuevos productos para enfermedades con extremas necesidades médicas insatisfechas que están siendo aprobadas para su comercialización por las autoridades reguladoras, pero nunca llegan a los pacientes que más las necesitan porque, al final de la cadena, están considerados demasiado caros o que no presentan un valor suficiente para los sistemas nacionales de salud. **Dichos puntos muertos son peligrosamente insostenibles para todas las partes interesadas**, no solo para los pacientes, por supuesto, sino también:

- *Para los reguladores* (cuyas opiniones europeas centralizadas y las decisiones tomadas por los 28 organismos nacionales de reglamentación sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos pueden aparecer inexplicablemente cuestionadas y anuladas por las autoridades nacionales para establecer precios y reembolsos);
- *Para los organismos de evaluación de la tecnología de la salud* (cuyas evaluaciones de expertos sobre la efectividad o la eficacia relativa de dichos medicamentos también pueden parecer desatendidas);
- *Para las autoridades nacionales competentes en la fijación de precios y el reembolso* (que pueden quedar bajo crítica por negar el acceso a una medicina aprobada y muy necesaria solo por motivos económicos, o también por tomar la decisión consciente de dejar sin atender las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes, corriendo así el riesgo de resultados de salud degradados y posiblemente costos adicionales de salud pública); y
- *Para los fabricantes farmacéuticos* (cuyos productos terminan por no comercializarse, y cuyas necesidades de un entorno de mercado predecible y el retorno de la inversión para su innovación son completamente ignorados en ese contexto).

En la base de esta situación, vemos una **desarticulación absurda**, no solo entre los Estados miembros de la UE que en muchos casos han tomado caminos divergentes o incluso decisiones de acceso completamente opuestas para una misma medicina; pero al igual que, preocupantemente, entre todos los principales decisores en salud a nivel nacional. Los tres principales tipos de autoridades nacionales competentes: reguladores, EST y pagadores con demasiada frecuencia trabajan en silos (compartimientos estanco) a nivel local. Y mientras los Estados miembros colaboran cada vez más fuertemente entre sí a nivel normativo con evaluaciones y decisiones, y para ser también más colaborativos que nunca en el nivel de evaluación de la tecnología de la salud, en lo que respecta a los pagadores resultan completamente desorganizados y desinteresados en cualquier forma de cooperación Europea.

Los nuevos tratamientos altamente complejos que llegan a precios potencialmente elevados exigen una forma más inteligente de cooperación Europea entre los Estados miembros.

Creemos que una **verdadera colaboración Europea entre los sistemas sanitarios nacionales debería intervenir en todos los niveles, involucrando a los tres tipos de autoridades nacionales competentes**. Y nuestra firme opinión es que esto es aún más importante en el campo de las enfermedades raras para las

cuales los pacientes y la experiencia médica son escasas, por lo que requieren un enfoque Europeo, y para los cuales los nuevos medicamentos altamente complejos que llegan a precios potencialmente altos requieren una forma más inteligente de cooperación Europea entre los Estados miembros.

Este concepto fue capturado en principio en las recientes conclusiones del Consejo sobre "Fomento de la cooperación voluntaria impulsada por los Estados miembros entre los Sistemas de salud" de junio de 2017, que fueron aprobadas por los ministros de salud de los 28 Estados miembros de la UE. **Ahora debe convertirse en realidad.**

EURORDIS- La Organización Europea de Enfermedades Rara, cree firmemente que un enfoque nuevo y más sostenible para el futuro -y que pueda satisfacer mejor las necesidades de todas las partes- debe apoyarse **en una práctica más sistemática y efectiva de colaboración Europea fomentando un diálogo fluido y continuo sobre el valor con desarrolladores de productos, desde las primeras etapas de evaluación y toma de decisiones en adelante, y en todos los niveles de responsabilidad, desde los reguladores hasta las autoridades ETS y hasta los pagadores, con la debida participación de expertos clínicos y representantes de pacientes.** La idea de un diálogo temprano no es unilateral, sino que abarca muchas realidades diferentes, todas las cuales pueden ser, y han sido, exploradas y aplicadas a diferentes niveles y en diferentes grados:

1. Escaneo de las perspectivas para el futuro, es decir, una revisión sistemática y prospectiva de las nuevas terapias que pueden ingresar en un sistema nacional de salud y cuándo, puede ayudar a fundamentar mejor las implicaciones de los nuevos medicamentos en términos de las posibles evoluciones que se aplicarán a la práctica clínica o diseño del servicio (por ejemplo, cuando una nueva terapia ofrece un progreso relevante vs. el estándar de cuidado aceptado hasta entonces) pero también en términos de impacto presupuestario, modalidades de financiamiento y posibles desinversiones o re-priorizaciones de recursos que pueden necesitar afectar otras áreas de tratamientos. Las experiencias en ese campo ya se están fortaleciendo con base en la colaboración avanzada existente entre los Estados miembros de la UE en Escandinavia, en BeneluxA^{ff}, en los países de la Declaración de Valletta (Malta, Portugal, Chipre, Grecia, España, Italia, Irlanda y Rumania), el EUnetHTA⁹⁹ 3rd Joint Action (que tiene un plan específico en su Paquete de Trabajo 4, Joint Production⁸ y sobre las funciones de asesoramiento de la EMA en ciencias reguladoras.⁹

2. El diálogo temprano en una etapa inicial, sobre una enfermedad específica, donde participen las múltiples partes interesadas que incluya representantes de pacientes, médicos de las Redes de Referencia Europeas sobre ER, reguladores, expertos en ETS y pagadores pueden ayudar a aclarar las suposiciones existentes sobre necesidades no satisfechas, revisar la viabilidad de estudios clínicos o de historia natural específicos, discutir los puntos finales relevantes a considerar, la inclusión de medidas de resultados relevantes para el paciente, la necesidad de registros ... pero también para considerar los supuestos económicos, el potencial beneficio derivado para países determinados (por ejemplo, nuevos sitios de producción, centros de referencia) o la posibilidad de agrupar otros productos del mismo fabricante en una negociación más amplia. La EMA ya ha adquirido una experiencia significativa a través de talleres organizados para ciertas enfermedades (por ejemplo, Duchenne, atrofia muscular espinal, hemofilia¹⁰) con las producciones de "Puntos a Considerar" o "Pautas". En los Estados Unidos, la FDA está

⁸ <http://www.eunetha.eu/activities/eunetha-joint-action-3-2016-20/work-package-4-joint-production>

⁹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/q_and_a/q_and_a_detail_000141.jsp&mid=WCobo1ac05805040fc

¹⁰ Las referencias a talleres anteriores sobre Duchenne pueden obtenerse aquí: [http://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(10\)00110-0/pdf](http://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(10)00110-0/pdf) (2009) y aquí: <http://exonskipping.eu/meetings-and-events/stakeholder-workshop-2015/> (2015). Para la atrofia muscular espinal, ver: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2016/07/event_detail_001310.jsp&mid=WCobo1ac058004d5c3 (2016). También se organizaron talleres similares sobre puntos finales para ensayos clínicos de fibrosis quística en 2012: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/07/event_detail_000609.jsp&mid=WCobo1ac058004d5c3 y en los registros de hemofilia en 2015: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/04/event_detail_001150.jsp&mid=

reuniendo una experiencia diferente con sus Grupos Focales de pacientes para cada enfermedad específica.

3. El diálogo temprano en una etapa muy temprana sobre un producto específico, ya sea fomentado por una empresa, por un pagador o por un grupo de representantes de pacientes, puede ayudar a informar y apoyar importantes decisiones de inversión sobre si el desarrollo clínico de un compuesto dado debe ser continua ("avanzar / no-avanzar") y los resultados relevantes esperados, pero también una oportunidad para aclarar a los pagadores, los motivadores genuinos detrás de las opiniones de una compañía sobre el precio de un nuevo producto (por ejemplo, planes de inversión pasados y futuros, decisiones de portafolio, anticipaciones de alguna indicación futura, etc.).

4. El asesoramiento científico y la asistencia de protocolo en la EMA es hoy una realidad firme y un procedimiento muy regular. Y cada vez hay más pruebas que demuestran que los productos que han pasado por un proceso de este tipo tienden, en promedio, a "eliminar el riesgo" del curso futuro de su desarrollo clínico, con tasas más altas de aprobaciones del CHMP en los periodos iniciales.¹¹

5. Construyendo sobre la base de los logros de muchas experiencias piloto en los últimos años (por ejemplo, en la 2ª Acción Conjunta EUnetHTA y en el proyecto SEED en particular), **la traducción de nuevos conceptos de diálogo temprano a la práctica estándar se ha acelerado enormemente.** El reciente Documento de reflexión de la red de ETS sobre sinergias entre reguladores y ETS en productos farmacéuticos de noviembre de 2016 establece un camino claro y ambicioso, afirmando que **"está previsto que los procesos a través de Europa para el asesoramiento paralelo se conviertan en un único modelo común a más tardar al final de EUnetHTA JA3".** EUnetHTA está hoy avanzada, desarrollando los conceptos de un "Plan de Dialogo Temprano, Dialogo Tardío y Generación de Evidencia".

6. De manera similar, el mecanismo de la UE de Acceso Coordinado a Medicamentos Huérfanos (MoCA) ha recorrido un largo camino desde su inicio en 2010 para facilitar un diálogo voluntario entre pagadores nacionales y fabricantes de productos farmacéuticos, con la participación activa de pacientes, en medicamentos huérfanos específicos en desarrollo, con el fin de abordar los desafíos identificados para el acceso efectivo a los mercados. Hoy, MoCA puede mirar hacia atrás en un historial de más de 10 experiencias piloto, cada uno centrada en un producto real, y muchos de los cuales todavía están activos en el momento de la finalización de este documento.

[WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166587.pdf) Otro ejemplo digno de mención es la colaboración continua entre la FDA y la EMA sobre la enfermedad de Gaucher:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166587.pdf

¹¹ Consulte en particular "Vigilancia reglamentaria: impacto de los consejos científicos de la Agencia Europea de Medicamentos" por Hofer MP, Jakobsson C, Zafiroopoulos N, Vamvakas S, Vetter T, Regnstrom J y Hemmings RJ, en Nature Reviews Drug Discovery 14, 302- 303 (2015) doi: 10.1038 / nrd4621, disponible aquí:
<http://www.nature.com/nrd/journal/v14/n5/full/nrd4621.html>, con datos adicionales de interés de la Agencia Europea de Medicamentos también disponible aquí:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002308.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Lo que estos ejemplos operativos subrayan tiene dos caras:

1. Los **"bloques de construcción" necesarios están todos allí**, y se han probado ampliamente en muchos entornos diferentes. No es necesario un cambio total en el sistema para ponerlos en acción mañana: lo que es, es solo la voluntad de extraer todas las consecuencias lógicas del trabajo realizado hasta la fecha.

2. Debemos alejarnos de decisiones segmentadas y fragmentadas que, tomadas en conjunto, no se suman para producir un resultado positivo para la sociedad. **El acceso debe ser y seguir siendo el objetivo central para todas las partes involucradas**, no solo en el momento de la autorización de comercialización, sino incluso mucho antes, desde las etapas iniciales del desarrollo clínico y los diálogos iniciales.

Creemos que una mayor cooperación entre la Agencia Europea de Medicamentos, los organismos HTA y los contribuyentes puede ayudar a fertilizar un diálogo más constructivo y continuo sobre el valor, y prevenir situaciones "sin salida" en las que se niega el acceso a un medicamento aprobado por motivos económicos

Para hacerlo, creemos que **una mayor cooperación entre la Agencia Europea de Medicamentos, los organismos de EST y los pagadores puede ayudar a fertilizar un diálogo más constructivo y continuo sobre el valor, y prevenir situaciones "sin salida" en las que se niega acceso a un medicamento aprobado por motivos económicos**¹². Recomendamos encarecidamente que todos los mecanismos actuales de coordinación entre las partes interesadas - PRIME, grupos de trabajo entre comités en la EMA y consejos consultivos comunitarios dentro de la comunidad de pacientes, asesoramiento científico y asistencia de protocolo en la EMA, asesoramiento científico paralelo entre EMA – ETS , diálogo científico temprano en EUnetHTA, MoCA, etc.) con el tiempo se articulan más estrechamente entre sí para evitar la duplicación de esfuerzos y ofrecer una ruta más fluida, lógica y fácil de navegar, lo que a su vez mejoraría la unidad, consistencia y previsibilidad de todo el sistema para todos.

Con el fin de apoyar esa mayor coordinación y garantizar una mayor coherencia en las decisiones sobre el valor de un medicamento huérfano, creemos que los **principios comunes** pueden ofrecer un punto de referencia compartido muy necesario.

En ese sentido, los hallazgos del **"Grupo de Trabajo Europeo para Evaluación de valor y procesos de financiación en Enfermedades Raras "(ORPH-VAL)**: un grupo de 15 expertos en enfermedades raras de 7 países Europeos, incluidos médicos, representantes de pacientes, académicos y políticos y representantes de la industria, pueden brindar ideas interesantes. Durante poco más de un año, el Grupo de Trabajo dirigió una evaluación iterativa de los lineamientos y marcos de medicamentos huérfanos existentes a nivel nacional, respaldados durante todo el transcurso de la iniciativa por un extenso debate público durante el 1er. Simposio de Multi-Stakeholders (partes interesadas) de EURORDIS de febrero de 2016, en una consulta pública respaldada por EURORDIS y OrphaNews en marzo de 2016 y por nuevas discusiones con MoCA en Septiembre de 2016. Al final, el Grupo de Trabajo recopiló todos los comentarios recibidos para formular **9 principios generales** con el objetivo de ayudar a mejorar la coherencia de los precios y el reembolso de medicamentos huérfanos en Europa, de manera que refleje adecuadamente las características inherentes de las enfermedades raras.

Estos principios van desde aspectos relacionados con la evaluación de costo, fijación de precios, reembolso o procesos de financiación de medicamentos huérfanos, centrándose en 4 pasos diferentes: **criterios de decisión, procesos de decisión, financiación sostenible y coordinación Europea**.

¹² ... o incluso sobre bases científicas si un organismo ETS no está de acuerdo con la evaluación anterior.

Principios sobre Criterios de Decisión sobre los medicamentos huérfanos

Principio 1: La evaluación de los medicamentos huérfanos debe considerar todos los elementos relevantes al valor del producto de los medicamentos huérfanos en un marco multidimensional apropiado.

Principio 2: las decisiones sobre fijación de precio y de reembolso deben basarse en la evaluación del valor de los medicamentos huérfanos y ajustadas para reflejar otras consideraciones más allá del valor del producto.

Principios sobre Procesos de Decisión sobre los medicamentos huérfanos

Principio 3: Aquellos encargados de tomar las decisiones sobre precios y reembolso de los medicamentos huérfanos a nivel nacional deben tener en cuenta todo el marco regulatorio oficial así como las evaluaciones de tecnología sanitaria de los medicamentos huérfanos llevadas a cabo a nivel Europeo.

Principio 4: La evaluación y la valoración de los productos huérfanos para informar los precios y las decisiones de reembolsos a nivel nacional deben incorporar el expertise en enfermedades raras, incluyendo las perspectivas de los profesionales así como la de los pacientes.

Principio 5: Para evitar la incertidumbre, la evaluación de los valores y las decisiones de fijación de precios y reembolsos, debe ser adaptable, sujeto a la necesidad y disponibilidad de información a lo largo del tiempo.

Principio 6: todos los pacientes elegibles dentro de la prescripción autorizada de un medicamento huérfano deben ser considerados en la decisión nacional de fijación de precios y reembolso, aunque se pueden aplicar diferentes decisiones sobre el acceso a diferentes subpoblaciones.

Principios sobre Sistemas de Financiación sostenibles para los medicamentos huérfanos

Principio 7: La financiación debe ser provista a nivel nacional para asegurar el acceso al paciente de los medicamentos huérfanos.

Principio 8: Deben desarrollarse mecanismos de financiación basados en la evidencia para garantizar sostenibilidad a largo plazo.

Principios sobre Coordinación Europea para los medicamentos huérfanos

Principio 9: En el futuro debería haber una mayor coordinación en los procesos de evaluación de costos de los medicamentos huérfanos a nivel Europeo.

Figura 1: Los nueve principios definidos por ORPH- VAL

Paralelamente, ORPH-VAL también llevo a cabo una revisión sistemática de los elementos de valor retenido para los medicamentos huérfanos en todos los marcos nacionales en estudio, y los condensó en un único conjunto coherente, como se muestra a continuación:

Valor de los MEDICAMENTOS HUÉRFANOS		
	Impacto de la enfermedad sobre	Impacto del tratamiento sobre
A nivel del paciente	Supervivencia / expectativa de vida Morbilidad Experiencia del paciente y calidad de vida Impacto económico sobre el paciente	
	Tratamientos existentes	Efectos secundarios Conveniencia del tratamiento
A nivel sistemas de salud	Recursos y presupuesto del sistema de salud Organización del sistema de salud	
A nivel social	Calidad de vida de la familia / cuidador Impacto económico sobre la familia/cuidador Impacto social	
Consideraciones mas allá del costo de los medicamentos huérfanos		
<p>Rareza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impacto presupuestario • Sustentabilidad de la innovación en enfermedades raras <p>preferencias sociales</p>		
Incertidumbre sobre el costo de los MEDICAMENTOS HUÉRFANOS		
Calidad de la evidencia	}	Considerado dentro del contexto de la rareza de la enfermedad, en base a la evidencia existente
Incertidumbre alrededor de los parámetros de costo de los medicamentos huérfanos		

Figura 2: Elementos básicos de valor para medicamentos huérfanos recomendados por ORPH-VAL

En esta tabla, los elementos de valor propuestos en la literatura fueron ordenados por frecuencia de ocurrencia y agrupados por tema (por ejemplo, relacionado con la enfermedad, clínico y económico) y por perspectiva (paciente, sistema de salud, sociedad). Si bien el Grupo de Trabajo reconoció claramente que la elección de los elementos de valor que se utilizarían para evaluar un medicamento huérfano debería ser específica de cada país, **también hubo un acuerdo fundamental de que los elementos básicos descriptos anteriormente deberían ser comunes a todos los sistemas de salud**, y que tanto las autoridades ETS como

los pagadores deben esforzarse por hacer más explícitos los elementos de valor que utilizan o priorizar en cualquier discusión sobre un determinado medicamento huérfano, cómo la rareza de una enfermedad puede influir en su evaluación y cómo las preferencias sociales se incorporan en sus decisiones, si eso sucede de algún modo.

EURORDIS cree en la relevancia y la necesidad de un enfoque Europeo coordinado y simplificado que se extienda desde la designación de huérfano, a través del asesoramiento científico paralelo EMA-ETS, y la autorización de comercialización (EMA) hasta la evaluación del precio (EUnetHTA Joint Action 3) con informes conjuntos de evaluación rápida e informes conjuntos de evaluación completos basados en los Principios Comunes sobre el valor y, en última instancia, en las negociaciones de fijación de precios y reembolso. Tal enfoque también podría dar lugar para que nuevos procesos sean probados en un grado más avanzado por ejemplo una ETS "formativa", que perseguiría el objetivo de no retrasar el acceso de los pacientes a una innovación terapéutica importante mediante el acceso inmediato a través de un informe provisional de evaluación de efectividad rápida centrado en datos científicos y médicos, reconociendo el alto nivel de incertidumbre, pero consintiendo en dar tiempo suficiente para que se recopile más evidencia antes de una evaluación completa más adecuada. Tal evaluación ETS "diferida" se propondría e implementaría caso por caso y solo bajo la condición de un plan acordado de preguntas de investigación, de un plan sólido para la generación de evidencia y de un plazo claro para la reevaluación.



Lily y Tristan, miocardiopatía mitocondrial, Francia.



Nuestras recomendaciones

- La práctica del escaneo de perspectivas futuras debería extenderse y apoyarse, desde los financiadores de investigación a través de IRDiRC y socios como eRare, hasta las autoridades de EMA y EST y hasta los pagadores, quienes deberían colaborar con sus métodos e intercambiar sus análisis. Solo de esta forma se comprenderán y abordarán mejor los vacíos actuales / futuros y las necesidades terapéuticas reales insatisfechas en enfermedades raras.
- Sin embargo, la proliferación de varios tipos y métodos para el escaneo de perspectivas en Europa hoy por parte de países individuales, agencias o redes regionales, o incluso organizaciones internacionales plantea una pregunta. La optimización de los recursos y el tiempo limitados exige claridad y coordinación entre todos los socios en cuanto a qué análisis y qué métodos se están realizando, o qué tipos de información se pueden intercambiar y armonizar de manera fructífera. Se debe alentar enérgicamente un diálogo muy temprano con todas las partes interesadas relevantes para el desarrollo de terapias para una determinada enfermedad rara o un grupo de enfermedades raras o para un producto o grupo de productos específicos. Debería ofrecerse la posibilidad de que cualquier diálogo sea fomentado por cualquier parte interesada, y debería involucrar por defecto a los representantes de pacientes, expertos clínicos de ERN, investigadores relevantes, reguladores, expertos de ETS y pagadores.
- El asesoramiento científico y la asistencia de protocolo de la EMA son hoy un activo muy valioso sobre el que se puede construir. Ahora debería llamarse más proactivamente a la atención de los desarrolladores de fármacos designados, en un diálogo abierto todos los métodos no convencionales y adaptativos.
- El asesoramiento científico paralelo de EMA-EST debe convertirse lo antes posible en el procedimiento preferido para todos los desarrolladores de productos en el campo de las enfermedades raras. Esta es nuestra mejor oportunidad para optimizar los planes de desarrollo clínico de acuerdo con el nivel de evidencia esperado por los reguladores y los evaluadores de ETS en el contexto específico de una enfermedad, producto y sistema de salud determinado.
- El diálogo temprano entre los pagadores y los desarrolladores de productos a nivel Europeo (pilotos de MOCA) debe fomentarse para un número mucho mayor de terapias de enfermedades raras en desarrollo. Tal diálogo, con la debida participación de pacientes y posiblemente médicos especialistas, puede ayudar mucho para permitir una discusión exhaustiva de todos los aspectos del acceso del paciente, incluyendo, entre otros, consideraciones económicas (por ejemplo, esquema de precios, impacto presupuestario potencial, acuerdos de ingreso administrado), que también cubre cuestiones específicas relacionadas con el diagnóstico, organización del sistema de salud, registros, recopilación de evidencia del mundo real, así como preguntas de investigación para reducir aún más las incertidumbres sobre eficacia, efectividad, extensión del efecto clínico, tamaño de la población, impacto presupuestario, etc. Incrementar los experimentos que se han llevado a cabo hasta la fecha requieren estímulo político y apoyo financiero para llevar a un esfuerzo de colaboración verdaderamente Europeo.
- Todas las plataformas existentes para un diálogo temprano pueden, y deben, coordinarse al unísono, en una forma más estructura pero de manera fluida. Por ejemplo, los pagadores deberían participar más directamente como observadores en el diálogo científico temprano de EUnetHTA o en el asesoramiento científico paralelo de EMA- EST con el fin de capturar mejor el contenido de discusiones con reguladores y asesores de EST, pero también para recibir la oportunidad de plantear sus propias preocupaciones con anticipación para futuras discusiones bien informadas.

- Los Principios Comunes sobre el Valor de ORPH-VAL deben ser reconocidos como una base creíble y legítima para el debate y el consenso entre todas las partes interesadas. Se podría lanzar una tercera ronda de consultas, que involucren a EFPIA y EuropaBio más allá de EUCOPE, todos los posibles pagadores miembros de MEDEV y miembros de EUnetEST, en asociación con EURORDIS para explorar cómo dichos elementos de valor podrían usarse de manera más consistente en la discusión de precios y precios relacionados con futuros medicamentos huérfanos.



Juniper, anomalía cromosómica Xp11.23-11.22, Estados Unidos.

4.3 Pilar 3: Un marco de Cooperación Europeo Transparente entre los Sistemas Nacionales de salud para la determinación de precios justos

3 Un marco de cooperación Europeo para precios justos y presupuestos de salud sustentables

Como se destacó anteriormente en este documento, nuestra experiencia diaria brinda innumerables ejemplos de situaciones en las que el precio de una nueva medicina huérfana resulta ser el obstáculo en el que los fabricantes y los pagadores no concuerdan, con consecuencias potencialmente dramáticas para los pacientes que la necesitan. **Esto debe cambiar.**

Además de considerarse, demasiado a menudo, como un "trapo rojo" o "provocación" en las discusiones entre fabricantes y pagadores, el precio en sí mismo es solo una ilustración de los **diferentes puntos de vista en juego**. Las empresas esperan que el precio se establezca como un reflejo del valor de un medicamento, pero también de otros parámetros (por ejemplo, errores de investigación anteriores que pueden haber contribuido directamente al desarrollo de ese medicamento exitoso, decisiones de inversión de cartera, anticipaciones de indicaciones futuras o nuevos desarrollos, etc.). En comparación, los pagadores tienden a enfocarse más en el alto nivel de incertidumbre asociado a menudo con un nuevo medicamento huérfano (oponiéndose a la resistencia a otorgar un alto precio ya que la perspectiva de resultados de salud positivos y tangibles puede no estar absolutamente garantizada), en el impacto general de dicho medicamento sobre el presupuesto, o en su "valor por dinero".

4.3.1 La ilusión de la fijación de precios basada en el valor

Una solución propuesta para romper ese acertijo ha sido la noción de **"fijación de precios basada en el valor"**, supuestamente diseñada para ofrecer un trato mejor y más justo al establecer un precio de acuerdo con, y en proporción con, el valor percibido o estimado de un medicamento. Sin embargo, años de experiencia muestran que el precio basado en el valor como un concepto único para todos no funciona, en particular para las enfermedades raras:

- En la mayoría de los casos, no hay información disponible sobre **el impacto actual de la enfermedad en el sistema de salud, ni sobre las pérdidas humanas para la sociedad.**
- Una evaluación del valor de un medicamento determinado **no induce automáticamente una cifra precisa e indiscutible para establecer el precio de ese medicamento.**

La experiencia demuestra, por el contrario, que un producto evaluado por la EST como de alto valor terapéutico agregado puede tener un precio alto o bajo, y lo mismo se aplica en gran medida a los productos evaluados que tienen un valor agregado terapéutico moderado.

En realidad, las discusiones sobre precios no toman como punto de partida una evaluación de valor: más bien, y mucho más simplemente, comienzan con el precio que el titular de la autorización de comercialización reclama al pagador. Y aunque el valor realmente viene como un factor en esa discusión de fijación de precios, observamos que muchos otros elementos también entran en cuenta en cualquier discusión de este tipo entre las empresas y los contribuyentes, por ejemplo, la inversión en I + D considerada para ese producto, el costo de la falla asociada con otros productos que no llegaron a la comercialización, el costo de la inversión en innovación hacia nuevos productos, la estrategia de desarrollo de la empresa, el retorno de la inversión esperado por los inversores o el objetivo asignado a la empresa en términos de creación de valor para el accionista, etc. Además, sería ilusorio negar que la evaluación comparativa de precios es una práctica común, no solo en toda la industria farmacéutica, sino incluso en áreas terapéuticas

raras donde el conocimiento del mercado y la experiencia de la compañía son muy bajos por defecto. **Como resultado, cuando se aplica al contexto particular de las enfermedades raras, es justo decir que la noción de fijación de precios basada en el valor solo se traduce en lo que el mercado percibe como capaz de soportar.**

Esto no significa en lo más mínimo decir que la discusión sobre el valor de las terapias de las Enfermedades Raras debe descartarse o evitarse. De hecho, EURORDIS-Rare Diseases Europe fomenta y apoya los esfuerzos para definir mejor los principios y determinantes en función de los cuales se debe debatir y evaluar el valor de una terapia de las enfermedades raras. Nuestro punto, sin embargo, es destacar que, si bien todas las partes interesadas han gastado, y continúan gastando, un tiempo y recursos considerables para refinar tales principios y métodos sobre el valor, **sigue existiendo una enorme desconexión en la vida real entre el valor de un producto y el precio reclamado.**

Además, cuando se aplica a las enfermedades raras, la noción de fijación de precios basada en el valor se encuentra con varias dificultades metodológicas que, en última instancia la invalidan, y que tienen que ver con:

- El alto nivel de incertidumbre en el momento de la evaluación inicial del valor de un medicamento huérfano y el conocimiento limitado sobre la enfermedad;
- La incertidumbre sobre la capacidad de recopilar los datos adicionales necesarios después de la autorización del mercado.

Nuestro punto, sin embargo, es destacar que, si bien todas las partes interesadas han gastado, y continúan gastando, un tiempo y recursos considerables para refinar tales principios y métodos sobre el valor, **sigue existiendo una gran desconexión en la vida real entre el valor de un producto y el precio reclamado.**

Los recientes debates y desarrollos desde el 13 de febrero de 2017¹³, cuando se publicó una primera versión de este documento, solo han seguido subrayando la necesidad de un cambio radical de enfoque, y uno que finalmente reconoce que las **nociones de valor y precio no están tan unilateralmente vinculadas como muy a menudo presentado.**

4.3.2 ¿Mayor transparencia del precio o del proceso para establecer el precio?

Incluso más radicalmente, han surgido muchas voces para **pedir una mayor transparencia de los precios, o de lo que en realidad está pagando cada sistema nacional de salud**, como la solución total y final, que levantaría el velo sobre el real, inequívoco "Valor" de un medicamento y al instante resolvería los desafíos de acceso.

Creemos que esto es una idea errónea simplista, que solo conducirá a resultados adversos. Como con la práctica de los precios de referencia internacionales, se ha demostrado ampliamente a lo largo de los años, es difícil obtener una punto de vista metodológico para definir qué comparar en primer lugar (por ejemplo, nombre, forma, potencia o presentación de un producto dado) pero también para ajustar el enfoque a las

¹³ Entre los cuales, el Foro de precios justos organizado conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud holandés en Amsterdam los días 10 y 11 de mayo de 2017: www.fairpricingforum2017.nl, y también vea aquí el informe de la reunión oficial resultante: http://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/FairPricingForum2017MeetingReport.pdf?ua=1

diferencias en el ingreso per cápita entre países o cualquier otro factor que pueda justificar el precio diferencial de un país a otro.

Más fundamentalmente, en nuestra opinión, **las llamadas a la transparencia de los precios confunden el síntoma con la causa**. Debido a que existen divergencias de puntos de vista sobre el valor y la incertidumbre de un medicamento huérfano, su precio se pone en tela de juicio; **centrarse solo en el precio de una manera miope hará muy poco para avanzar en una mejor comprensión compartida del valor, ni eliminar las mencionadas áreas de incertidumbre, y de hecho no ayuda a analizar la relación calidad-precio**. En una nota similar, **la práctica de los precios de referencia internacionales hasta ahora, ha alentado a los Estados miembros de la UE a buscar un precio inferior al precio que pagan sus vecinos, no a buscar enfoques para una cooperación significativa y efectiva entre ellos, ni a poner en práctica un marco más estricto para alentar la generación de datos del uso de medicamentos en entornos de la vida real y para mejorar la práctica médica (o incluso simplemente para tener una mejor idea del valor recibido por el dinero que pagaron)**.

Si los sistemas nacionales de salud se toman en serio el logro del doble objetivo de (a) tratar de proporcionar lo más rápido posible nuevos tratamientos a los pacientes y tan pronto como sea posible, para evaluar la evidencia de uso clínico para reducir las incertidumbres, y (b) pagar menos precios actuales para reducir el impacto presupuestario de cada nuevo producto...

... y si las compañías farmacéuticas y de biotecnología son serias sobre el doble objetivo de (a) tratar de obtener sus tratamientos lo más rápido posible para la población de pacientes más amplia posible en el ámbito de la indicación de su nueva medicina y recoger evidencia de calidad de las actividades de investigación posteriores a la comercialización, y (b) para generar ingresos lo más rápido posible durante su período de exclusividad de mercado...

... entonces, **todos debemos rendirnos al hecho de que la tendencia actual, o las llamadas a una mera transparencia de los precios es un enfoque muy limitado, ya que finalmente no cumplirá con ninguno de estos objetivos**.

Para romper con la práctica actual de fijación de precios como un "forcejeo competitivo" entre los intereses en conflicto de fabricantes y pagadores, y para finalmente ofrecer acceso a todos los pacientes necesitados, un nuevo enfoque requerirá la definición de formas acordadas en forma consensuada en las que se pueda establecer el precio de un medicamento innovador, teniendo en cuenta todos los parámetros relevantes.

La llamada a la transparencia de los precios también ignora en gran medida el **impacto macroeconómico** que podría tener un enfoque tan generalizado, es decir, el hecho de que los ahorros que los pagadores podrían esperar razonablemente asegurar a muy corto plazo sería compensado, con el tiempo, por el efecto de desmotivar que esto tendría en el sector privado y por el aura de mayor imprevisibilidad de Europa como un mercado para la inversión en investigación farmacéutica. **Si esto llevara eventualmente a una disminución en el ritmo de investigación y comercialización de productos farmacéuticos en Europa, para los pacientes que ya se encuentran privados de los medicamentos que necesitan, ¿cómo podría ser esto algo bueno?**

Todos sabemos que esta estrategia ya se ha aplicado a diferentes áreas médicas, con un impacto negativo en las inversiones financieras y en I + D, y con el único resultado de matar a la innovación. El ejemplo clásico **son los antibióticos**: pocos años después de la implementación de las políticas públicas de compras centradas únicamente en los precios, los precios bajaron, pero la inversión se alejó, el conocimiento desapareció en pocos años, la innovación se detuvo... y hoy, nos quedamos para luchar contra el enorme desafío de las bacterias multirresistentes y para incurrir en los costos masivos de relanzar la investigación científica y atraer inversiones.

Debemos estar lúcidos. Lo mismo podría suceder dentro de algunos años para las terapias de las ER y medicamentos huérfanos en particular. Un enfoque similar, de mentes limitadas, corto-placista, seguramente llevaría a un completo desastre de salud pública y a una mayor injusticia social.

En cambio, EURORDIS-Rare Diseases Europe cree que el camino adecuado es explorar cómo lograr una mayor transparencia en la determinación de los precios¹⁴ y en la negociación, en un proceso que tanto las empresas y los contribuyentes confíen tanto como a la sociedad.

En última instancia, la evolución radical hacia precios justos y, a menudo, significativamente más bajos, a cambio de un acceso más amplio y más rápido de los pacientes a los tratamientos, debe basarse en compromisos mutuos, bien negociados y confiables.



Paulius, espina bífida, Lituania

¹⁴ Una posición que EURORDIS ha mantenido desde hace años, ya que estábamos pidiendo una mayor transparencia en la estructura de precios en 2012 durante el debate sobre la revisión de la Directiva de Transparencia de la UE.

Este enfoque, en nuestra opinión, debe sostenerse en una serie de componentes principales:

A) Un cuadro de negociación europeo para todos los pagadores voluntarios de los Estados miembros de la UE¹⁵

El primer componente esencial es establecer una **"Mesa Europea para la Negociación"**. Este no es un concepto nuevo per se, como lo han propuesto EURORDIS-Rare Diseases Europe y el European Patients 'Forum (EPF) ya en 2015. Esa propuesta fue bien recibida en su momento por muchos Estados miembros, y ha ido adquiriendo un fuerte impulso bajo la Presidencia holandesa de la Unión Europea en el primer semestre de 2016 y aún después.

Lejos de ser una noción artificial o ligeramente distante, esta "Mesa Europea para la Negociación" y la idea de que los Estados miembros de la UE puedan aunarse, en realidad está firmemente arraigada en la realidad y, en primer lugar, en el estado demográfico y económico actual de la Unión Europea.

1	Alemania	Francia	ALE+FRAN	
Población (últimas cifras oficiales disponibles en 1000s)	82800	66991	149791	
PBI (2016, en Billón USD)	3495	2488	5983	
2	Italia	España	Polonia	IT+ES+POL
Población (ultimas cifras oficiales disponibles en 1000s)	60789	46449	38484	145722
PBI (2016, en Billón USD)	1852	1252	473	3577
3	Otros (exc RU)		Diferencia	3,96 %
Población (ultimas cifras oficiales disponibles en 1000s)	151495		Población (entre 3 y 2)	

¹⁵ Este componente propuesto, que EURORDIS-Enfermedades raras Europa ya ha propuesto hace años, también encuentra su razón de ser como una extensión del principio ORPH-VAL no. 9 ("En el futuro, debería haber una mayor coordinación de los procesos de evaluación de valores OMP a nivel europeo").

PBI
(2016, en Billón USD)

4231

PBI
(entre 1 y 2)

67,26 %






El cuadro anterior capta las últimas cifras de población y PIB disponibles hasta la fecha para los Estados miembros de la UE. Una simple mirada a las cifras de población muestra que, desde un punto de vista puramente demográfico, sería posible categorizar a todos los Estados miembros de la UE (a excepción del Reino Unido) en tres agrupaciones o niveles de tamaño relativamente homogéneo, uno con Francia y Alemania, solos como los dos países más poblados de la UE; uno con Italia, España y Polonia como los siguientes tres más poblados; y una última con todos los demás Estados miembros de la UE. Cada grupo representaría cerca de 150 millones ciudadanos, y la variación entre el más pequeño y el más grande de estos tres grupos no superaría el 4%.

Desde una perspectiva económica, las agrupaciones descritas anteriormente tienen una relevancia ligeramente menor ya que la brecha del PBI se extiende a casi el 70%. Sin embargo, desde una perspectiva de PBI per cápita (ver tabla a continuación), una cantidad de "clusters" coherentes o "arcas" de los países comienzan a resurgir y pintan el panorama de una región en la que, a menudo, los países vecinos comparten no solo similitudes en la organización de sus sistemas de salud sino también fundamentos macroeconómicos convergentes.

Un intento de agrupar a los Estados miembros de la UE desde un punto de vista económico:

Niveles del PBI nominal per cápita (en USD; Banco Mundial, 2016)

7.000 a 15.000	15.000 a 25.000	25.000 a 40.000	40.000 a 50.000	Mas de 50.000
Bulgaria	Eslovaquia	Malta	Bélgica	Suecia
Rumania	Estonia	España	Alemania	Dinamarca
Croacia	Grecia	Italia	Finlandia	Irlanda
Polonia	Rep. Checa	Francia	Austria	Luxemburgo
Hungría	Portugal		Países Bajos	
Letonia	Eslovenia			
Lituania	Chipre			

				
Europa del Este y del Sudeste?	Europa Central y Sur?	Europa Mediterránea?	Europa Germánica?	Europa del Noroeste?

Las consideraciones anteriores deben comprenderse junto con los datos existentes sobre la distribución de prevalencia de las ER(ver el cuadro anterior), que apuntan sin lugar a dudas a un número limitado de ER que tienen una prevalencia agudamente mayor, mientras que la inmensa mayoría de ellas tiene prevalencias extremadamente pequeñas. (La última parte de la curva).

Para todas las ER cuya prevalencias son las más pequeñas (por ejemplo, menores de 1/10.000 o incluso menores de 1/50.000), esto significa que el número total de pacientes que se encuentran en toda Europa son, en consecuencia, extremadamente limitados.

Si los Estados miembros de la UE no son tan diferentes en términos demográficos o económicos, ¿por qué seguirían privilegiando razonablemente un enfoque individualista estrechamente centrado en sus prerrogativas nacionales cuando se trata de atender las necesidades de ciudadanos especiales que pueden ser extremadamente pocos a nivel local pero ciertamente menos pocos a nivel regional?

Idealmente, esta "tabla" debería estructurarse en torno a tres pilares:

- **Una colaboración europea más sólida entre las autoridades nacionales competentes de varios Estados miembros de la UE**, ya que las amplias divergencias en el acceso que a menudo se observan hoy en día de un Estado miembro a otro deben llegar a su fin.
- **Un espacio confiable para un diálogo bien informado**, que ayude a estas autoridades participantes a interactuar con la industria, ya que la ausencia de un intercambio constructivo es en última instancia perjudicial para todos, y no menos para los pacientes. Expertos médicos y representantes de pacientes participan hoy en muchas de esas plataformas, en la EMA, con expertos en ETS, a nivel nacional o Europeo, o en pruebas piloto de MoCA, y, con el valor de su aporte ampliamente reconocido por todas las partes, también tendrían un papel que desempeñar en la "Mesa de Negociación Europea", para reforzar su legitimidad y transparencia.
- **Un compromiso de acercarse a los precios y las decisiones de reembolso basadas no solo en el precio reclamado por el titular de la autorización de comercialización de un medicamento determinado, sino en un equilibrio de tres factores: valor, volumen y generación de evidencia**, es decir, su valor estimado, el volumen de los pacientes que deberían tener acceso a él a lo largo del tiempo, y los planes para la generación continua de evidencia en el mundo real después de la aprobación para reducir las incertidumbres.

Estos principios son cada vez más aceptados por la mayoría de los Estados miembros de la UE. La cooperación entre los Estados miembros de la UE ha ido ganando fuerza en los últimos años con el surgimiento de plataformas multinacionales como la de **Bélgica, los Países Bajos, Luxemburgo** y, más recientemente, **Austria**, que atraen el interés creciente de varios otros Estados miembros. Iniciativas similares están surgiendo ahora en el **sureste de Europa**, en **los Balcanes Occidentales** o aún en la región del **Báltico**.

Las plataformas para el diálogo temprano entre los pagadores de la industria también se han desarrollado constantemente, como lo ejemplifica el **Mecanismo de Acceso Coordinado a Medicamentos Huérfanos (MoCA)**, una plataforma iniciada bajo los auspicios de la Comisión Europea en 2010 y todavía activa hoy, que ofrece una prefiguración relevante. MoCA, si se fortalece adecuadamente, puede convertirse en la piedra angular de una "tabla de negociaciones" global, aprovechando la experiencia adquirida con los pilotos ya concluidos o en progreso, y desarrollando nuevas pruebas pilotos en condiciones ultra raras, donde la colaboración Europea tiene muchísimo más sentido.

Ahora es el momento de consolidar y unificar estos esfuerzos, en lugar de volver a crear una nueva fragmentación en torno a varios "niveles" de los Estados Miembros sobre la base de su PIB per cápita. Solo si se unen, los Estados miembros de la Unión Europea también consolidarán y aumentarán aún más su poder de negociación.

B- Un "precio justo" más allá del precio basado en el valor¹⁶

El segundo componente esencial serían las nuevas metodologías, a través de las cuales, el precio de un medicamento se puede definir en firme acuerdo con una serie de elementos legítimos y bien aceptados, que van más allá de los precios basados en el valor.

"Un precio bajo no es necesariamente un precio justo"

Martin van Rijn, Secretario de Estado Holandés para Salud, Bienestar y Deporte, Foro de fijación de precios justos, 10-11 de mayo de 2017

Estas nuevas metodologías deberían reflejar mejor la realidad de las inversiones y de los costos que, contrariamente a una serie de reclamaciones escuchadas con frecuencia, son significativamente inferiores a los de un medicamento indicado para una enfermedad mucho más común. En realidad, el proceso general de I + D para un medicamento huérfano es costoso, debido a los obstáculos específicos actuales de poblaciones pequeñas y conocimiento limitado, pero ciertamente no es tan costoso como en las enfermedades frecuentes para las cuales los ensayos clínicos involucran a miles de pacientes de todo el mundo y hasta el final de los estudios de fase 3. Del mismo modo, la comercialización de un medicamento huérfano no requiere o no debería requerir una gran inversión en extensos equipos comerciales y de comercialización, ya que los medicamentos huérfanos generalmente son especialidades hospitalarias en áreas terapéuticas específicas y con un pequeño número de médicos que prescriben.

Se están proponiendo varias metodologías en publicaciones e informes de economistas de la salud. La cuestión de los precios justos abarca todas las innovaciones: dispositivos médicos, vacunas, herramientas de diagnóstico tanto como medicamentos. Y la noción de precio justo se debate hoy mucho más allá de la Unión Europea solamente, pero más bien a nivel global, tanto en la OCDE como dentro del sistema de la ONU. En la ONU, ha surgido como un tema candente dentro de la OMS, en particular con respecto a los medicamentos esenciales, e incluso más arriba con la publicación reciente del informe final del "Panel de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre Acceso a Medicamentos."

Nos aventuramos en este documento de reflexión a proponer dos posibilidades que vemos más prometedoras:

Uno podría ser un **precio justo basado en una "justificación del precio"**, en un enfoque destinado a abrir una conversación entre el fabricante y la autoridad competente para la fijación de precios y el reembolso de los mismos elementos que la empresa invoca para justificar su precio. La conversación debería ser muy abierta, no preceptiva ni establecerse en un marco estrecho, sino más bien abierta a todas las justificaciones, por ejemplo (pero no limitado a): la inversión de la compañía en otras innovaciones; la inversión de la compañía en otras indicaciones terapéuticas con el mismo producto o tecnología; el lugar de ubicación de la empresa para I + D o fabricación en la UE; la especificidad de una población de pacientes muy pequeña a ultra pequeña; la especificidad de un tratamiento muy complejo con un gran conjunto de limitaciones para la administración de procedimientos de tratamiento (por ejemplo, en el caso de una terapia génica que se administrará solo en un número limitado de centros altamente especializados en Europa); etc. ... La conclusión de este enfoque sería superar la desconexión entre el valor determinado y el precio reclamado, y para integrar la conversación dentro de elementos explícitos y tangibles.

Otro podría ser un **precio justo basado en un enfoque dinámico, mutuamente construido para incentivar el valor y las prioridades de la atención de la salud**, a partir de un **precio basado en el costo**, que luego se ajustaría como un factor de la **determinación acordada del valor del producto** (según las nociones esbozadas en la sección anterior de este documento, con el fin de recompensar las inversiones de alto riesgo tanto como la innovación sanitaria genuina), y **del bonus / penalidad para incentivar la inversión privada** y las inversiones en las direcciones específicas requeridas por los sistemas de salud.

¹⁶ En completa concordancia con el principio ORPH-VAL no. 2, ver página 35 ("Las decisiones de fijación de precios y reembolso deben basarse en la evaluación del valor de OMP y ajustarse para reflejar otras consideraciones más allá del valor del producto").

El precio base debería ser un precio basado en los costos e incluiría todos los costos estructurales incurridos por el desarrollador para I + D, aprobación, entrada en el mercado y comercialización, actividades planificadas de investigación posteriores a la comercialización, esquemas de acceso de pacientes como programas de acceso temprano, etc. ser incorporado caso por caso, por ejemplo el costo de fallas de desarrollos previos cuando sea relevante para la nueva terapia o área de enfermedad, o inversiones relevantes; la inversión inicial para sentar las bases antes de reutilizar un compuesto. Ese precio base se vería agravado por un margen de **beneficio del 20% correspondiente** al promedio en el sector farmacéutico y biotecnológico¹⁷. Este precio **base, o "piso", se podría multiplicar por un factor del 10% al 100% de acuerdo con la determinación acordada del valor del producto**, en base a los principios y criterios comunes descritos en la sección anterior de este documento. El "valor" se tendría así en cuenta como un elemento en la determinación del precio y su negociación, pero no como el único elemento.

La cifra resultante podría ajustarse con una serie de **primas que estimulen la inversión en áreas de particular importancia** según lo prioricen los propios sistemas nacionales de salud.¹⁸ Se podrían otorgar primas que vayan del 0% hasta un 10% adicional por cada uno de los siguientes:

- **Una prima por ser el primer medicamento para una enfermedad que no tiene ningún tratamiento;**
- **Una prima por medicamentos comercializados primero en Europa** antes que en otras regiones del mundo;
- **Una prima por medicamentos desarrollados a partir de I + D de mayor productividad** con un alto impacto en la reducción de costos en el desarrollo clínico, fabricación y la entrega, incluidos los métodos no convencionales, las innovaciones científicas o tecnológicas;
- **Una penalidad/costo extra para medicamentos, cuyos ensayos clínicos no se realizaron en Europa, al menos por una parte;**
- **Una penalidad/costo extra para medicamentos que no tienen un programa de acceso temprano** a los pacientes a través del uso compasivo en el caso de enfermedades sin ninguna otra opción terapéutica disponible hasta el momento.

El mecanismo de primas y descuentos antes descrito no solo ayudaría a ofrecer recompensas más específicas al valor real y la innovación real, sino que también constituiría un nuevo instrumento o palanca en manos de los responsables de formular políticas públicas y los pagadores para direccionar futuras inversiones de investigación a fabricantes privados en el mercado hacia áreas o necesidades que la sociedad considera más importantes que se encuentran insatisfechas, esto podría ser parte de un nuevo enfoque proactivo para dar forma a nuevos horizontes, no solo para visualizarlo.

Lo que obtienes es lo que incentivas

C) El cambio hacia un precio transaccional Europeo y un precio diferencial en lugar de un precio de referencia Europeo

Hoy en día, la práctica de los precios de referencia Europeos es reconocida como una barrera sustancial para acelerar las decisiones de las autoridades nacionales competentes, pero también para acelerar el acceso de los pacientes en toda Europa. También ha sido duramente criticado por muchos comentaristas por tener efectos no deseados, por ejemplo creando un sesgo para que las empresas liberen sus productos primero en

¹⁷ Si bien las metodologías individuales pueden diferir, un gran número de fuentes convergentes apuntan a una cifra aproximada del 20% como un indicador realista del margen de ganancia promedio experimentado en el sector farmacéutico y biotecnológico en la actualidad (véase, por ejemplo, <http://www.businessinsider.com/sector-profit-margins-sp-500-2012-8?IR=T>). Curiosamente, esta cifra está lejos de ser anormalmente alta en comparación con otros sectores de la industria, y en realidad es incluso más baja de lo que se observa, por ejemplo, en los sectores de alimentos y bebidas, software o automoción.

¹⁸ Nuevamente, en total alineación con el principio ORPH-VAL no. 2, ver página 35 ("Las decisiones de fijación de precios y reembolso deben basarse en la evaluación del valor de OMP y ajustarse para reflejar otras consideraciones más allá del valor del producto").

ciertos países donde es probable que tengan más libertad para fijar sus precios en un nivel deseado más alto (generando desigualdades de acceso para pacientes en otros países) y, por lo tanto, "jugando/ apostando" a que los precios más altos del sistema se tomen como referencia.^{oo}

En otras palabras, un sistema destinado a contener los precios puede llevar a tendencias paradójicamente inflacionarias. Para superar este obstáculo, presentamos la posibilidad de recurrir más bien a un **Precio Transaccional Europeo**, definido como el precio negociado, según la metodología descrita en el paso 2 anterior, entre un titular de la autorización de comercialización y los Estados miembros voluntarios que participan en el "Cuadro europeo". Para la negociación "(según el paso 1 anterior). De hecho, este precio transaccional Europeo serviría como punto de referencia, un nuevo tipo de precio de referencia Europeo, en la medida en que una condición previa para la participación en el cuadro Europeo de negociación sería el pleno compromiso de los Estados Miembros de utilizar como referencia ese precio en el que ellos habrían contribuido directamente a la negociación.

También estamos presentando la posibilidad de que dicho Precio Transaccional Europeo pueda ajustarse a través de un mecanismo de fijación de **precios diferenciales** para equiparar el poder adquisitivo diferente o las "capacidades de pago" de los diferentes Estados miembros de la UE, medidos según los criterios más adecuados. Tal mecanismo, naturalmente, debería adaptarse a las recomendaciones operativas esbozadas por la Comisión Europea en su estudio de diciembre de 2015 sobre la colaboración mejorada entre países en el área de fijación de precios de productos farmacéuticos. La necesidad, sin embargo, es real y urgente: también se refleja en los Principios Básicos del Foro Europeo de Pacientes de junio de 2016 desde la perspectiva de los pacientes sobre el valor y los precios de los medicamentos innovadores, la fijación de precios diferenciales como una **estrategia política impulsada por la colaboración entre los Estados miembros con el objetivo de mejorar la equidad de acceso** "aún no se ha explorado satisfactoriamente hasta la fecha.

Sin embargo, la noción de precios diferenciales puede no ser viable **si no se combina con una exención del comercio paralelo**, de modo que las amplias diferencias en el PIB (y, por lo tanto, en los precios ajustados) no distorsionan aún más el mercado y por lo tanto cualquier intento es prevenido al aprovechar una diferencia de precio entre dos o más mercados. Reconocemos que las opiniones sobre este aspecto son divergentes.

D) Nuevos enfoques de financiación: acuerdos de entrada administrada, compras conjuntas, descuentos por incertidumbres, pagos basados en los resultados

Si bien los pasos anteriores se centraron en la determinación de un precio justo, el enfoque propuesto no estaría completo sin considerar también la sostenibilidad del impacto global en los presupuestos de salud, lo que afecta el tema de los esquemas de financiamiento y las formas de liberar los presupuestos necesarios; y asignados para permitir el acceso a los medicamentos huérfanos que necesitan los pacientes con enfermedades raras.

Creemos que existen una serie de soluciones y mecanismos innovadores, que deberían ponerse en práctica de manera más exhaustiva a medida que las autoridades nacionales lo consideren oportuno. Tales mecanismos pueden incluir:

- Los **Acuerdos de Entrada Administrada (AEA)** son un instrumento adecuado para capturar en un entorno contractual los parámetros y condiciones en los que se colocará un medicamento en el mercado después de la Negociación Conjunta Europea, y los compromisos que deben cumplir todas las partes a cambio del precio transaccional europeo determinado, tanto en términos de acceso del paciente (del lado de los contribuyentes) como en términos de datos que aún deben recopilarse o generarse después de la aprobación, estudios por realizar o poblaciones de destino a refinar (por parte de los fabricantes). Sin embargo, un investigador reciente destaca la escasez de acuerdos de entrada administrados en relación con medicamentos huérfanos y, siempre que existan, su tendencia a ser más financiera (por ejemplo, acuerdos de precio-volumen, límite de utilización,

acuerdos de recuperación) en lugar de basada en resultados. Esto se debe a que este informe se enfoca en productos aprobados bajo circunstancias excepcionales o aprobación condicional, que obviamente abarca solo parte de los AEA concluidos en terapias de enfermedades raras. La experiencia también apunta a que los acuerdos basados en el desempeño son más difíciles de implementar ya que puede resultar más difícil acordar ex ante sobre lo que se debe medir, o incluso sobre lo que realmente se puede medir, y la recopilación y validación de la evidencia requerida incluso para analizar los resultados puede ser un obstáculo (para más ideas al respecto, consulte la sección 3.4 a continuación). Vemos en la Mesa Europea para la Negociación una plataforma ideal para establecer un diálogo concreto sobre cómo extender aún más la práctica de los AEA para medicamentos huérfanos u otras terapias de enfermedades raras, como otra herramienta para acelerar el acceso de los pacientes.

- **Un descuento en la incertidumbre**, por el tiempo necesario para generar evidencia sólida, podría ser otro mecanismo de este tipo. El fabricante consintió el descuento en proporción al nivel de incertidumbre asociado con el medicamento en el momento de la determinación inicial del precio. Este mecanismo ofrecería el doble beneficio de ser completamente relevante a la luz de las situaciones y dificultades frecuentemente observadas con medicamentos huérfanos (es decir, llegando al momento de la autorización de comercialización con muchos interrogantes sobre su efectividad, sobre el nivel variable de respuesta del paciente), al paciente, (o aún sobre los diferentes regímenes para aplicar), y de ser bastante simple de poner en práctica. Ese descuento podría ser temporal, en un período de 3 a 5 años aproximadamente, hasta que el desarrollador pueda proporcionar la evidencia requerida para refinar el conocimiento del tamaño real de la población de pacientes, los niveles de respuesta de los pacientes a la medicinas, beneficios de efectividad de la vida real, etc. Una vez que dicha evidencia se proporcionaría para eliminar áreas de incertidumbre preexistente de una manera convincente, dichos descuentos también podrían eliminarse y el precio del producto podría corregirse a un nivel más alto reflexivo de su valor revisado y aumentado, o en el caso contrario, el descuento podría mantenerse o incluso aumentarse.
- Los **sistemas de pago basados en resultados** son una subcategoría de AEA que permite que el precio y el estado de reembolso de los medicamentos cambien con el tiempo en función de los datos de seguimiento de los ensayos originales o los resultados financieros y de salud observados en la práctica diaria. En efecto, esto significa que, después de haber acordado un nivel de precio y cobertura en la presentación inicial, ese precio y cobertura pueden revisarse en puntos de tiempo posteriores, con base en una verificación de los resultados previstos. Tal sistema puede abarcar una amplia gama de variaciones, basadas en si la reevaluación resultante de las condiciones de fijación de precios y reembolso ocurre solo después de la verificación de la evidencia recolectada en un punto de tiempo definido (cobertura al desarrollo de la evidencia) o incluso retroactivamente antes de eso (rendimiento vinculado al reembolso) allanando el camino para las retribuciones por parte del fabricante, si los resultados reales fueran inferiores a los pronosticados. La característica común a todos estos mecanismos es el hecho de que el proceso de toma de decisiones sobre fijación de precios y reembolso se convierte en uno dinámico y en constante evolución, no en uno estático.

EURORDIS-Rare Diseases Europe cree que los sistemas de pago basados en resultados son una opción que requiere un estudio cuidadoso y, para apoyar esto, hemos contribuido a una reflexión colaborativa bajo los auspicios del think tank FIPRA, lo que resultó en un documento de debate y en un conjunto de 10 principios que, si se cumplen, pueden ayudar a lograr una mayor eficiencia y consistencia en los resultados basados en la evaluación de nuevas tecnologías de salud y evitar la duplicación de esfuerzos.

El pago basado en los resultados como un sistema puede ser más adecuado para los medicamentos innovadores en general, en lugar de para los medicamentos huérfanos, para los cuales el proceso para la generación de evidencia en el mundo real aún puede presentar complejidad añadida. Sin embargo, tal sistema ya puede ser aplicable para ciertas enfermedades raras bien definidas para las cuales la recolección de datos de uso clínico de la vida real o de evidencia en el mundo real ya es una práctica establecida. Además, es probable que las Redes Europeas de Referencia cambien

profundamente la situación actual y abran nuevas perspectivas para un uso más amplio de los pagos basados en el rendimiento incluso en enfermedades raras.

- Las **compras conjuntas**, concebidas como el esfuerzo colectivo de un grupo de países para unir fuerzas para el abastecimiento común, la negociación de precios y la eventual adquisición de todas o algunas medicinas, son otro concepto de política importante actualmente considerado, que ha ganado interés últimamente en Europa. Gracias a la renovada atención prestada por las sucesivas Presidencias del Consejo de la UE a la necesidad de una cooperación voluntaria reforzada entre los Estados miembros sobre la cuestión del acceso y la asequibilidad de los productos farmacéuticos. La Presidencia neerlandesa de la UE de 2016 desempeñó un papel muy importante a este respecto, y tal posibilidad se perfila claramente como un siguiente paso en las Conclusiones del Consejo de 17 de junio de 2016 sobre "Reforzar el equilibrio en los sistemas farmacéuticos de la UE y sus Estados miembros". Declara, pero la idea sigue siendo más presente que nunca, ya que la Presidencia maltesa de 2017 de la UE se esforzó por seguir avanzando hacia "mecanismos de cooperación estructurada voluntaria entre los sistemas de salud impulsados por los Estados miembros, para apoyar aún más los Estados Miembros y proporcionar beneficios tangibles para los profesionales de la salud y los pacientes".⁴⁹ En nuestra opinión, el avance hacia un sistema de compras conjunto es una evolución natural y una salida de las diversas plataformas de cooperación multinacionales que han comenzado a surgir hasta la fecha (en varias partes de Europa, por ejemplo, entre Bélgica, los Países Bajos, Luxemburgo y Austria, entre los países escandinavos, entre los países bálticos, en la región de los Balcanes o a lo largo del arco del sur de Europa). Esto puede ser respaldado por la reciente actualización del reglamento europeo sobre compras conjuntas. También es, en última instancia, un objetivo de la Mesa de Negociación Europea que estamos pidiendo, y con esto en mente instamos a todos los Estados miembros de la UE a explorar cómo este sistema podría convertirse en una realidad más extendida en Europa dentro de un futuro.

Un marco transparente para la determinación de precios basado en los costos, el valor y las prioridades definidas por las políticas, respaldado por un conjunto de criterios bien definidos y bien aceptados, ayudará a garantizar una vinculación mejor y más evidente de los precios de los medicamentos con los componentes fundamentales de su valor. A su vez, dicho marco mejorado ofrecerá una amplia justificación de por qué los precios de ciertos medicamentos pueden merecer establecerse en un nivel más alto que otros. Si los términos para ello son acordados conjuntamente por los pagadores y la industria, el precio en sí mismo ya no puede representar un obstáculo suficiente para el acceso.



Jacob, mutación MCT8, Estados Unidos

⁴⁹ Según su programa oficial, accesible aquí: https://www.eu2017.mt/en/Documents/NationalProgramme_EN.pdf



Nuestras recomendaciones

- Todos los Estados miembros de la UE que ya participan en plataformas de cooperación multinacionales deberían aceptar unirse voluntariamente para establecer el "Cuadro de Negociación Europeo". Si no toda la EU-27, un número significativo creará una masa crítica de población que permita abordar el desafío de la rareza, convirtiéndose así en el socio fundamental para las negociaciones y el lanzamiento de una dinámica.
- Todos los Estados miembros de la UE a bordo del «cuadro de negociación europea» deberían comprometerse a examinar, en un formato abierto de múltiples partes interesadas, el enfoque innovador para trazar un camino más transparente hacia la construcción de precios (basado en costes, compuesto por la determinación del valor del producto, y ajustado por primas y descuentos según corresponda).
- Todos los Estados miembros de la UE a bordo de la "Mesa de Negociación Europea" deberían comprometerse a iniciar Negociaciones Conjuntas de Precios o Compras Conjuntas como el siguiente paso -si bien solo para medicamentos huérfanos al principio- y formalizar los resultados de estas negociaciones en Acuerdos de Entrada Administrada con fabricantes.
- Todos los Estados miembros de la UE a bordo de la "Mesa Europea de Negociación" deberían comprometerse a explorar mucho más la viabilidad de aplicar mecanismos diferenciales de fijación de precios al "precio transaccional europeo" acordado, como medio para adaptar dicho precio a sus respectivos niveles de compras, poder y riqueza doméstica.
- Todos los Estados miembros de la UE a bordo de la "Mesa de negociación europea" deben comprometerse a considerar descuentos por incertidumbres, pagos basados en resultados, evaluaciones formativas HTA y todas las demás modalidades o técnicas apropiadas para proporcionar acceso temprano al paciente a medicamentos aprobados en circunstancias excepcionales, bajo aprobación condicional, al final de la etapa 2, o en cualquier otra situación cuando las incertidumbres son altas o significativas.

4.4 Pilar 4: Un enfoque continuo para la generación de evidencia vinculada al gasto presupuestario de atención médica

4.
Un continuo de generación de evidencia vinculado al gasto del presupuesto de atención médica

La reducción de las incertidumbres es una necesidad esencial, no solo para los sistemas sanitarios nacionales, sino también, y en un grado no menos importante, para los pacientes y los médicos.

Los medicamentos huérfanos plantean muchos desafíos diferentes a las autoridades nacionales competentes para la fijación de precios y el reembolso, sobre todo porque tienden a llegar cada vez más al momento de la autorización de comercialización con mayores niveles de incertidumbre sobre la eficacia y la efectividad. Esto es particularmente cierto, pero no exclusivamente, cuando un producto se aprueba con una autorización de comercialización condicional, o una aprobación en circunstancias excepcionales, o una autorización de comercialización al final de los estudios de la fase 2. Estas primeras aprobaciones posibles generalmente se basan en evaluaciones de riesgo-beneficio: las necesidades médicas insatisfechas de los pacientes son altas, el producto tiene un buen perfil de seguridad y suficiente evidencia sobre la eficacia para continuar con la aprobación y, a menudo, evidencia suficiente para respaldar un beneficio significativo sobre los tratamientos existentes. Este enfoque de acceso temprano, que busca la compensación correcta entre riesgos y beneficios, y de acuerdo con las preferencias de tratamiento de los pacientes, beneficia a los pacientes para acelerar el acceso a nuevas terapias y atender sus necesidades médicas. Pero el nivel de evidencia disponible a menudo no es suficiente para que los evaluadores de la tecnología de la salud realicen una evaluación de efectividad estricta y para que las autoridades nacionales competentes sobre el precio y el reembolso tomen una decisión bien informada.

Y, como se señaló anteriormente en este documento, esta situación significa que el precio se convierte fácilmente en el obstáculo: si el precio del medicamento es bajo, se puede aceptar más fácilmente un nivel más alto de incertidumbre; sin embargo, con un precio alto, el nivel de incertidumbre se convierte en una barrera para una decisión positiva.

Este nivel de incertidumbre está relacionado con muchos elementos diferentes: la naturaleza de la terapia misma (por ejemplo, en el caso de una nueva clase de productos con un nuevo mecanismo de acción o una terapia génica), la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes en general se asume que es una misma familia de enfermedades raras (la historia natural de las enfermedades raras siempre ofrece una amplia gama de cursos de la enfermedad para el paciente, con enlaces fenotipo-genotipo no siempre bien definidos en cada subpoblación), o aún la dificultad o incluso imposibilidad, llevar a cabo un ensayo clínico en poblaciones de pacientes más amplias y, por lo tanto, la imposibilidad de predecir completamente cómo se comportará el nuevo medicamento en la vida real.

En el marco actual, el precio de un medicamento nuevo se establece normalmente en el momento de la autorización de comercialización, sobre la base de una evaluación ex ante de su valor, una valoración que generalmente no se revisa ex post, lo que abre el camino a lo que pueden ser tensiones muy agudas más aguas abajo entre el fabricante de ese medicamento y los pagadores, tensiones que generalmente se resuelven mediante negociaciones feroces y acuerdos comerciales (por ejemplo, retribuciones, descuentos adicionales, límites máximos, etc.) que se centran únicamente en el impacto presupuestario y de precio de dicho medicamento.

4.4.1. Métodos de evaluación formativa y sumativa para una evaluación sólida de la tecnología de la salud sin retrasar el acceso del paciente a la innovación terapéutica

Creemos que el marco actual es improductivo y desactualizado: es un desperdicio de recursos para los sistemas nacionales de salud y perjudicial para la calidad de la atención que los pacientes tienen un derecho fundamental a disfrutar.

Un creciente cuerpo de investigación apunta al hecho de que la evaluación adecuada de una tecnología innovadora no debe ser anterior a su descubrimiento únicamente, en un momento muy estrecho, sino también formativa (es decir, en el momento en que se desarrolla la innovación o implementada en la práctica clínica real, para identificar formas en que esa implementación puede mejorarse) e incluso más tarde sumativa (es decir, ofreciendo una visión de 360° de los impactos completos de la innovación en estudio, pero también avanzando reflexiones sobre cómo se pueden superar los obstáculos observados).

4.4.2. Generación de pruebas, reevaluación de valores y revisión de precios

El nuevo enfoque que solicitamos debería basarse más bien en el reconocimiento consciente de la incertidumbre asociada con un nuevo medicamento, y particularmente los huérfanos, en el momento de la autorización de comercialización, así como en el concepto de que el precio de ese medicamento: el precio transaccional europeo como se define anteriormente - puede y debe fluctuar de acuerdo con el nuevo cálculo del valor del producto basado en pruebas adicionales para reflejar tanto esa incertidumbre como, posteriormente, el progreso realizado para abordarla.²⁰

El concepto es simple. En caso de que un nuevo medicamento presente un cierto nivel de incertidumbre en cuanto a su beneficio terapéutico para una población de pacientes determinada y su capacidad de proporcionar los resultados de salud esperados, el precio de la autorización de comercialización debe mantenerse a un nivel de descuento para reflejar esa incertidumbre a muy corto plazo. Entonces, se podría encontrar un acuerdo entre el fabricante y los pagadores para vincular cualquier evolución futura del precio (hacia arriba o hacia abajo) con la generación y provisión de nueva evidencia del uso clínico real del medicamento en la vida real. En otras palabras, si el medicamento cumple su promesa y los resultados de salud positivos esperados se observan en el uso clínico de los pacientes, demostrando así el valor de la vida real del medicamento, entonces su precio debe revisarse al alza para reflejarlo. Por el contrario, si el beneficio terapéutico nunca se entrega, o no en la medida deseada, entonces el precio puede mantenerse a su nivel existente o tomar algunas clavijas hacia abajo, o en el peor de los casos el producto puede ser retirado del mercado por completo.

El nuevo enfoque que solicitamos debería basarse más bien en el precio de ese medicamento, el precio transaccional europeo definido anteriormente, puede y debe fluctuar de acuerdo con la reevaluación del valor del producto en función de pruebas adicionales.

Las decisiones sobre cómo debería fluctuar el precio del medicamento se tomarían sobre la base de datos del mundo real que se recopilarían del uso clínico de la medicina en la vida real para demostrar su beneficio

²⁰ Esta posición también ha sido ampliamente afirmada por ORPH-VAL, según el principio no. 5 ("Para dar cabida a la incertidumbre, la evaluación del valor y las decisiones de fijación de precios y reembolso deben ser adaptables, sujetas a la necesidad y disponibilidad de información a lo largo del tiempo"), sino también al principio no. 8 ("Se deben desarrollar mecanismos de financiación basados en la evidencia para garantizar la sostenibilidad a largo plazo"). Ver arriba en la página 35.

terapéutico real. Como se señaló al final de la sección anterior, estos datos podrían ser parte de un acuerdo de entrada administrada, que podría delinear desde el principio qué datos o información faltan y deben obtenerse a través de más estudios u observaciones.



Anton, Síndrome de Stickler, España

4.4.3. Las Redes Europeas de Referencia como un "cambio de juego" para permitir un continuo de calidad y generación de evidencia validada

En lo que respecta a la generación, recopilación y análisis de datos del mundo real, en los últimos años han surgido muchas voces para subrayar la dificultad de implementar dichos procesos de manera exhaustiva y efectiva. Creemos que tales comentarios, aunque inspirados en su tiempo por las dificultades y los desafíos reales que enfrentan en el terreno, como sucede a menudo con cualquier innovación importante, son cada vez más una visión del pasado. Confiamos en que, si todas las partes interesadas acuerdan abordar este tema central, varias iniciativas nuevas contribuirán a hacer realidad la recopilación de dichos datos, el desarrollo de nuevos registros y un vínculo óptimo con los sistemas de salud.

Uno de los principales impulsores del cambio serán las redes de referencia europeas, que ya no son un concepto, pero que, desde el 1 de marzo de 2017, la Unión Europea las ha establecido como entidades reconocidas y se han convertido en una realidad firmemente arraigada a nivel nacional y local. Con más de 1,000 centros de referencia dentro de 370 hospitales, distribuidos entre 24 redes por grupos de enfermedades raras, cuya membresía continuará desarrollándose en los próximos años, brindarán por primera vez una oportunidad única para una nueva y significativa masa crítica de médicos e investigadores altamente especializados para compartir conocimientos y recursos a través de las fronteras.

Otro factor importante son las nuevas tecnologías de la información, sus mayores capacidades y su menor costo. Los ERN tienen la autoridad para adoptar estándares comunes con respecto a la recopilación de datos y la interoperabilidad, y deben basarse no poco en las herramientas y plataformas de TI existentes para cumplir su misión. En los próximos meses y años, las ERN se esforzarán por desarrollar una serie de nuevos servicios: consultas clínicas virtuales para pacientes de enfermedades raras en la UE, la elaboración de mejores prácticas en diagnóstico y atención, la recopilación de conjuntos de datos comunes compartidos, la constitución de registros de pacientes con enfermedad, etc.

Yendo un paso más allá, hoy es razonable prever una nueva realidad en la que las redes de referencia europeas podrían entrar en acuerdos contractuales con los sistemas nacionales de salud y las autoridades y con los fabricantes para ejecutar las estrategias de recopilación de datos acordadas. A medida que esta nueva realidad despegue, debemos apreciar que estos nuevos recursos también multiplicarán y acelerarán nuestras capacidades actuales para generar, recopilar y analizar datos del mundo real. Por esa razón, es esencial que todas las partes interesadas tomen hoy plenamente en cuenta lo que está por venir y actúen en consecuencia al planificar o implementar decisiones relacionadas con la generación de evidencia y el uso óptimo de las terapias actuales y futuras.

4.4.4. Registros de pacientes con enfermedad: El instrumento fundamental para reducir las incertidumbres

El trabajo de los ERN será particularmente importante en el campo de los registros y la recopilación de datos de pacientes. Los registros son el núcleo del proceso de generación de pruebas y tienen un papel importante que desempeñar para respaldar decisiones importantes en todas las etapas del ciclo de vida del producto, con respecto a las actividades de autorización posterior a la comercialización, el acceso y la financiación, por ejemplo.

Para tener el mayor valor y relevancia, un registro debe centrarse en las enfermedades y no centrarse solamente en los productos (una preferencia defendida por la comunidad de pacientes pero también por los responsables públicos, por ejemplo, el Grupo de Expertos de la Comisión sobre Enfermedades Raras y la EMA) y basado en un diálogo público-privado con expertos clínicos, representantes de pacientes, reguladores, expertos ETS, pagadores y la compañía (o compañías).

Confiamos en nosotros, al igual que muchos clientes potenciales clínicos y clientes potenciales de la compañía, que es lo mejor para una compañía financiar la creación de dicho registro y comenzar de manera ascendente, cuando el producto comienza a desarrollarse, como datos generados vendrá en apoyo de los requisitos regulatorios y ETS. Los ERN tienen el potencial de ofrecer métodos, estándares y herramientas comunes para producir datos validados de calidad, y también podrían generar nuevas oportunidades si se los apoya con recursos humanos y financieros adecuados en un marco de asociación público-privada. Vale la pena señalar que, en Europa, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) tiene tres décadas de experiencia similar que puede aplicarse inmediatamente. AIFA, la Agencia Italiana de Medicamentos, que abarca todo el espectro, desde decisiones regulatorias hasta HTA y negociaciones de fijación de precios, también ha desarrollado un programa de registros posteriores a la aprobación financiado con fondos públicos, del que se pueden extraer lecciones.

Los próximos debates entre la Comisión Europea, el Consejo de Estados miembros sobre ERN y la Acción común para enfermedades raras, con vistas a desarrollar y adoptar un marco para la asociación entre ERN y empresas, ofrecerán una oportunidad única que no debe perderse. Poner en marcha un proceso científico y económicamente sólido y significativo que podría ampliarse en el futuro.

Los momentos más apropiados para las discusiones sobre los registros son ocasiones para un diálogo muy temprano entre todas las partes interesadas en un área de enfermedad, p. el asesoramiento científico en EMA y ETS, MoCA dialoga con los pagadores y, a continuación, los requisitos de post-comercialización del CHMP, y en nuestro esquema propuesto, el acuerdo sobre preguntas clave de investigación posteriores a la comercialización y la recopilación de datos para su posterior reevaluación.

4.4.5. ¿Un Fondo Europeo para cofinanciar la generación de evidencia posterior a la comercialización como una actividad de investigación?

Del mismo modo, las ideas que algunos actores principales de los últimos años han aventurado acerca de un "Fondo Europeo" podrían vincularse de manera útil con el tema de la generación de datos en el mundo real. Una de esas opciones podría ser establecer un fondo que respalde la generación de pruebas desde el momento de la autorización de comercialización de un medicamento hasta el momento en que se realiza la primera reevaluación de su valor, por ejemplo, 3 años después.

El interés de dicho fondo sería "cambiar el riesgo", es decir, levantar la presión financiera sobre los Estados miembros de la UE y apoyarlos para garantizar el pleno acceso al medicamento mientras se recopilan los datos necesarios, hasta el punto en que una visión clara del valor del medicamento está disponible para orientar las decisiones de los Estados Miembros. Este enfoque ya se utiliza en los Países Bajos, un estado que está financiando varios medicamentos huérfanos con cargo a su presupuesto de investigación durante el tiempo necesario para generar evidencia adicional. Tal enfoque tendría mucho más sentido si se desarrolla a escala europea. Y ese Fondo Europeo podría financiarse directamente con cargo al presupuesto de la UE, o basarse en las contribuciones individuales de cada Estado miembro o de varios voluntarios, o incluso una combinación de ambas opciones.

El Fondo podría respaldar una parte del coste del tratamiento para una duración estándar de 3 años (con posibilidad de variaciones entre 2 y 5 años) en un esquema de cofinanciación con los Estados miembros que podría cubrirse como parte de un Acuerdo de entrada gestionada. A cambio, los Estados miembros beneficiarios acordarían proporcionar acceso inmediato después de la concesión de la autorización de comercialización y aplicar el acuerdo europeo común para las actividades de investigación posteriores a la aprobación.

4.4.6. Hacia la "formación del horizonte"?

La mayoría, si no todas las reflexiones anteriores en este documento se han centrado en cómo optimizar las interacciones mediante las cuales un desarrollador privado de un nuevo medicamento huérfano y una entidad pública acuerdan las condiciones y parámetros en los que dicho medicamento tendrá un precio y se reembolsará - y en el que finalmente llegará a los pacientes que lo necesitan.

Dicho esto, cuando este documento llegue a su fin, tal vez sea hora de cambiar esa perspectiva más radicalmente.

Aunque se ha prestado mucha atención a la práctica generalizada de "escaneo de horizontes" (véase, por ejemplo, la sección 3.2 anterior), este enfoque presenta un defecto fundamental en el sentido de que es mucho más pasivo y reactivo que proactivo, es decir, en los gobiernos y otros sectores públicos. Las instituciones que lo aplican en la actualidad miden y definen sus acciones según la pauta de los nuevos tratamientos que los fabricantes de productos farmacéuticos están comercializando, en lugar de los nuevos tratamientos que deben ser desarrollados por los fabricantes farmacéuticos para eventualmente llegar al mercado.

EURORDIS-Rare Diseases Europe cree firmemente que es el momento adecuado para poner más énfasis en esta última dimensión. ¿Cómo podrían los gobiernos y las instituciones públicas tomar medidas para configurar el horizonte de lo que necesitamos, y deseamos, para que venga? ¿Cómo podemos alentar en mayor medida el desarrollo de terapias para el número desproporcionado de enfermedades raras para las cuales todavía no existe un tratamiento satisfactorio?

¿Cómo podemos utilizar también estos nuevos enfoques para alentar, dondequiera que los tratamientos ya existen hoy en día, el desarrollo de opciones de tratamiento menos costosas o menos invasivas? Creemos que no es intelectualmente posible desvincular y dividir los dos debates, es decir, la sostenibilidad de las soluciones sanitarias existentes, por una parte, y la de cómo los recursos públicos y los fondos podrían utilizarse para dirigir la investigación y el desarrollo en una dirección que es más críticamente necesaria por la sociedad en un momento dado en el tiempo. El modelo virtuoso del futuro podría ser uno de una asociación público-privada que vaya desde la banca (investigación privada pública o financiada por el sector público) hasta los ensayos clínicos y la aprobación a través de una vía predefinida, y que resulte en un medicamento que ofrezca solución terapéutica real y reconocida para una necesidad no satisfecha clara a un precio visto y aceptado como justo.

EURORDIS-Rare Diseases Europe cree además que la Unión Europea, gracias a su cuerpo de legislación vigente sobre contratación pública, debería desempeñar un papel de vanguardia en esta conversación. El concepto descrito anteriormente podría materializarse, por ejemplo, en convocatorias públicas convocadas conjuntamente por la Comisión Europea y los Estados miembros interesados con el fin de incentivar el desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos en áreas terapéuticas específicas y en una gama específica de precios, con un desarrollador o un grupo de ellos finalmente seleccionados para entregar el trabajo acordado.



Nuestras recomendaciones

- Hacemos un llamamiento a las autoridades de la HTA y a los expertos de todos los Estados miembros de la UE para que consideren más abiertamente los nuevos enfoques para la evaluación de la tecnología de la salud de los medicamentos huérfanos, p. evaluaciones formativas y sumativas, particularmente en la aplicación de terapias innovadoras con un alto nivel de incertidumbre en el momento de la autorización de comercialización.
- Solicitamos a los organismos nacionales de HTA y a las autoridades nacionales competentes que establezcan precios y reembolsos para que consideren más abiertamente las modalidades según las cuales el precio de un medicamento que llega a la autorización de comercialización con un alto nivel de incertidumbre no debe permanecer fijo e "inamovible", sino más bien fluctúe hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con la evidencia recolectada del uso en la vida real.
- Solicitamos a los gobiernos y autoridades públicas de todos los Estados miembros de la UE que presten todo su apoyo y compromiso a las redes de referencia europeas, para que los ERN puedan demostrar con el tiempo su capacidad de generar, recopilar y analizar datos del mundo real que son muy necesarios hoy.
- Solicitamos a la Comisión Europea, al Consejo de Estados Miembros para ERN y a la Acción Conjunta para Enfermedades Raras que adopten un marco sólido y significativo para las asociaciones entre ERN y fabricantes de productos farmacéuticos, a quienes instamos a su vez a fortalecer su participación en el desarrollo de más registros de pacientes con enfermedades numerosas y más consistentes, y más allá, un marco sólido para la producción de datos validados y de calidad que satisfagan las necesidades de los desarrolladores de medicamentos a partir de los reguladores o las autoridades competentes.
- Alentamos a la Comisión Europea y a todos los Estados miembros de la UE a considerar propuestas para un "Fondo europeo" específico, como parte del Programa de investigación de la UE FP9, y cuyos recursos podrían ayudar a financiar la generación de pruebas para medicamentos huérfanos de alta incertidumbre. el punto de tiempo de la autorización de comercialización hasta la primera reevaluación de su valor. Esto redundaría en interés de los Estados miembros (que estarían sujetos a una menor presión financiera en los primeros días de la comercialización de una nueva medicina huérfana); de los fabricantes de productos farmacéuticos (menor imprevisibilidad a corto plazo sobre el acceso, más y mejores posibilidades de generar evidencia valiosa en el mundo real); y, sobre todo, pacientes con enfermedades raras, que podrían recibir acceso rápido y completo a los medicamentos que necesitan.

5. Conclusión: el momento de la acción radical es ahora

Obtener de 3 a 5 veces más terapias nuevas contra enfermedades raras, de 3 a 5 veces más baratas.

Nuestra motivación detrás de este documento es garantizar un mayor reconocimiento y comprensión de los principales problemas que enfrentan las personas que viven con una enfermedad rara en Europa hoy en día, y crear y alimentar un diálogo genuinamente constructivo sobre la base de las propuestas formuladas aquí arriba.

Es un profundo malentendido y un enfoque engañoso creer que el debate sobre el acceso a los medicamentos puede resumirse y reducirse a una discusión meramente técnica en la que una mayor asequibilidad y precios más bajos serían la única solución a las limitaciones presupuestarias y las limitaciones financieras insuperables.

En cambio, creemos que este debate sigue siendo fundamentalmente obstinado en una cuestión política, cuya piedra angular es nuestra responsabilidad directa al decidir hoy lo que colectivamente queremos que defiendan nuestras sociedades y al crear un marco político alineado con esa visión y de donde pueden derivarse aspectos técnicos.

¿Estamos listos para aceptar que, desde una perspectiva de justicia social, es correcto y justo dar a todas las personas que viven con una enfermedad rara los tratamientos que tan urgentemente necesitan, tan pronto como estos tratamientos existen y están disponibles?

En la misma línea de pensamiento, ¿estamos listos para aceptar que no es menos un fin en sí mismo para mejorar la salud de una pequeña fracción de la población con necesidades médicas insatisfechas, que atender las necesidades de la multitud?

La indiferencia no es una opción. Queremos que todas las partes en este debate se tomen el tiempo para expresar sus respectivos intereses y reflexionar sobre las posibilidades expresadas en esta contribución y más allá. Las expresiones de apoyo son bienvenidas, las opiniones divergen aún más. Las autoridades nacionales competentes para la fijación de precios y el reembolso y los fabricantes de productos farmacéuticos deben indicar de manera inequívoca en qué se basan cada una de nuestras propuestas: qué estarían dispuestos a asumir, y qué serían más reacios a aceptar.

¿Estamos listos para aceptar que, desde una perspectiva de justicia social, es correcto y justo dar a todas las personas que viven con una enfermedad rara los tratamientos que tan urgentemente necesitan, tan pronto como estos tratamientos existen y están disponibles?

Creemos que es posible un nuevo ecosistema, un marco basado en un enfoque global de la innovación para las necesidades médicas no cubiertas y en la sostenibilidad de los sistemas de salud, así como el atractivo financiero para la industria y los inversores. Y no creemos que este sea un sueño "futurista": se puede construir un enfoque estructurado con soluciones prácticas y métodos que ya se han puesto en práctica en diferentes niveles y en diferentes escalas. Hemos mencionado y referido a conceptos e iniciativas que han ido en los últimos años de la teoría a la práctica, y que han alcanzado hoy una masa crítica operativa. Para aquellos que han entregado una sólida prueba de su funcionalidad y valor agregado, la pregunta que vale la pena preguntar ahora es: ¿qué estamos esperando para extenderlos a la práctica estándar? ¿Qué estamos esperando para congregar la voluntad política para hacerlo?

Si bien una proporción abrumadora de debates recientes sobre el acceso tiende a centrarse únicamente en la innovación en los productos, confiamos en que la innovación también importa en los procesos y comportamientos. Los desafíos de hoy no se resolverán aplicando la mentalidad conservadora de ayer y los patrones de juicio. Si se deben tomar riesgos para lograr avances científicos e innovación genuina, también se deben asumir riesgos para garantizar que los procesos y las políticas del mañana sean mejores, más adecuados y también más justos que los de hoy.

El acceso y la asequibilidad de los medicamentos, especialmente para las poblaciones minoritarias, como en el caso de las enfermedades raras, es hoy un punto importante de tensión en nuestras sociedades. Las personas que viven con una enfermedad rara, representada por EURORDIS, no se acercan a este debate con el fin de exigir derechos especiales extraídos de la norma como comunidad desfavorecida, o de "acción afirmativa".

Las personas que viven con una enfermedad rara, representada por EURORDIS, no se están acercando a este debate con el fin de exigir derechos especiales extraídos de la norma como comunidad desfavorecida, o de manera "afirmativa".

Por el contrario, dado que este documento ha sido desarrollado en colaboración con nuestra membresía, esto demuestra claramente que nos estamos posicionando como ciudadanos responsables ávidos de encontrar soluciones justas y equilibradas que respeten los valores humanistas en el núcleo de nuestro modelo de sociedad europea, y eso nos permite a todos nosotros participar plenamente en la vida de nuestras sociedades en un enfoque inclusivo.

Del mismo modo, lejos de pretender que nuestro punto de vista es la única manera correcta de abordar este debate, o que nuestra legitimidad debe exceder a la de otras partes interesadas a nuestro alrededor, exigimos lo que, según nosotros, es un derecho justo y equitativo compartido por todos, y en consecuencia se enorgullecen de representar a todas las personas que luchan todos los días con sus graves condiciones.

Las posibilidades contenidas en nuestras propuestas no son un paquete inigualable, "tómalo o déjalo". Se pueden combinar o adaptar a diferentes situaciones o desafíos. Sin embargo, lo que queda es que, **en nuestra opinión, es la única forma constructiva de "ganar-ganar" en la que las tensiones actuales entre los contribuyentes, la industria y los pacientes sobre el acceso a los medicamentos pueden resolverse y superarse, y en la que las promesas de "Precios justos", "asequibilidad", "sostenibilidad" y "previsibilidad" pueden ser entregados.**

En una nota final, también **creemos que el llamado para un acceso más estructurado que respalda este documento es fundamental para reforzar el atractivo y la competitividad de Europa en el mercado.** Al presentar el enfoque de cuatro pilares descrito en este documento, creemos que podemos lograr un desarrollo más rápido de medicamentos innovadores, un acceso más rápido de los pacientes a ellos, un retorno de la inversión más rápido y más predecible para los fabricantes, y también mejores y más confiables procesos para la generación de datos del mundo real y evidencia de autorización posterior a la comercialización.

Referencias

^a Según http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study y <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291>

^b Expresado en términos de la cantidad de nuevos medicamentos aprobados por cada mil millones de dólares gastados en I + D. Cf. "Diagnóstico del declive en la eficiencia de I + D farmacéutica" por Scannell JW, Blanckley A, Boldon H y Warrington B. *Nature Reviews Drug Discovery* 11, 191-200 (marzo de 2012) | doi: 10.1038/nrd3681, accesible aquí: <http://www.nature.com/nrd/journal/v11/n3/full/nrd3681.html>

^c OCDE (2016), Gasto farmacéutico (indicador). doi: 10.1787/998febf6-en (consultado en agosto de 2016)

^d OCDE (2016), gasto en salud (indicador). doi: 10.1787/8643de7e-es (consultado en agosto de 2016)

^e OCDE / UE (2016), Health at a Glance: Europa 2016 - El estado de la salud en el ciclo de la UE, OECD Publishing, París. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264265592-en>

^f Como se ilustra en los últimos años en varios estudios de Frank R. Lichtenberg, Columbia University, Nueva York, NY, EE. UU., accesibles aquí: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lichtenberg+F%5Bauthor%5D&cmd=detailssearch>

^g Como se señaló recientemente en las conclusiones del Consejo de junio de 2017 sobre «Fomento de la cooperación voluntaria impulsada por los Estados miembros entre los sistemas de salud» adoptada bajo la Presidencia maltés de la UE, accesible aquí: <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10381-2017-INIT/en/pdf> y en particular su párrafo 12, que reitera que "los sistemas de salud ofrecen un beneficio social más amplio que va más allá de la protección de la salud humana y contribuye en gran medida a la cohesión social, la justicia social y la crecimiento".

^h Muy bien capturado en muchas publicaciones, p. la petición "Le Prix de la Vie" de 2016 de Médecins du Monde, accesible aquí: <https://leprixdelavie.medecinsdumonde.org/>; o aún los "Principios para precios de medicamentos colaborativos, mutuamente aceptables - Conclusiones del Diálogo PharmaDiplomacy" emitidos en abril de 2016 por el grupo de expertos británico Meteos, y accesibles aquí: <http://www.meteos.co.uk/wp-content/uploads/PHARMADIPLOMACY-REPORT-low-res.pdf>

ⁱ "Efectividad, seguridad y costos de medicamentos huérfanos: una revisión basada en evidencia" Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ y Heneghan CJ. *BMJ Open*. 2015; 5 (6): e007199. Publicado en línea el 24 de junio de 2015. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007199, accesible aquí: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480037/pdf/bmjopen-2014-007199.pdf>

^j Orphanet Journal of Rare Diseases. 2011 27 de septiembre, 6: 62. DOI: 10.1186/1750-1172-6-62. "Estimando el impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos en Europa: 2010-2020". Schey C, Milanova T, Hutchings A. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-62>

^k Diario de Orphanet de Enfermedades Raras 2014 9:22. DOI: 10.1186/1750-1172-9-22 "Estimar el impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos en Suecia y Francia 2013-2020" Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F y Antonov K <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-9-22>

^l Orphanet Journal of Rare Diseases 2014 9: 154. DOI: 10.1186/s13023-014-0154-0. "Gasto de medicamentos huérfanos en los Países Bajos en el período 2006-2012" Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0154-0>

^m Orphanet Journal of Rare Diseases 2016 11:59 DOI: 10.1186/s13023-016-0434-y "Impacto de las drogas huérfanas en el presupuesto de Letonia" Logviss K, Krievins D y Purvina S. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0434-y>

ⁿ Agencia Europea de Medicamentos: "Medicamentos huérfanos en cifras: el éxito de diez años de legislación sobre huérfanos", 3 de mayo de 2010 (EMA / 279601/2010) accesible aquí: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf

^o Comisión Europea - Registro comunitario de productos farmacéuticos
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

^p ... y los detalles de los cuales se pueden recuperar aquí:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017

^q Laura Fregonese MD, PhD, MSc Oficina de medicamentos huérfanos, EMA "Ventaja clínicamente relevante y contribución importante a la atención del paciente" disponible en
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/12/WC500198911.pdf

^r Como se desprende del Registro de medicamentos huérfanos designados de la Comisión Europea, accesible aquí:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

^s Accesible aquí: <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10381-2017-INIT/en/pdf>

^t Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras, "Medidas de resultado centradas en el paciente: Iniciativas en el campo de las enfermedades raras", febrero de 2016: http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2016/03/PCOM_Post-Workshop_Report_Final.pdf (publicación pendiente)

^u https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf_en v <http://human-phenotype-ontology.github.io/>

^w <http://www.who.int/classifications/icf/en/>

^x Más detalles disponibles en las Recomendaciones fundamentales de EUCERD de junio de 2013 sobre el registro de pacientes con enfermedades raras y la recopilación de datos a la Comisión Europea, los Estados miembros y todas las partes interesadas (http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_RDRegistryDataCollection_adopted.pdf) y la Recomendación de noviembre de 2014 del Grupo de expertos de la Comisión sobre Enfermedades Raras sobre las formas de mejorar la codificación de las enfermedades raras en los sistemas de información sanitaria (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/recommendation_coding_cegrd_en.pdf)

^y Plataforma Europea de Registros de Enfermedades Raras <http://www.epirare.eu/>

^z Iniciativa transfronteriza de registros de pacientes <http://patientregistries.eu/>

^{aa} RD-Connect <http://rd-connect.eu/>

^b Centro Común de Investigación (CCI) <https://ec.europa.eu/jrc/en>

^{cc} https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/registries_en y <https://ec.europa.eu/jrc/en>

^{dd} <http://www.irdirc.org/>

^{ee} La gama completa de plataformas para que los pacientes y cuidadores participen en el trabajo diario de la FDA se detalla aquí: <http://www.fda.gov/ForPatients/PatientEngagement/default.htm> Un clúster EMA-FDA para la colaboración interinstitucional sobre el compromiso del paciente también se creó en 2016, con más información accesible aquí:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/06/news_detail_002554.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

^{ff} <http://www.beneluxa.org> <http://www.beneluxa.org/gg/>

^{gg} <http://www.eunetha.eu/>

^{hh} <http://www.eunetha.eu/activities/joint-action-3/jointaction31/eunetha-joint-action-3-2016-2020>

ⁱⁱ <http://www.earlydialogues.eu/has/>

^{jj} https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/ev_20161110_c006_en.pdf

^{kk} <http://www.moca-omp.eu/>

^{ll} "Recomendaciones del Grupo de trabajo europeo para la evaluación del valor y los procesos de financiación en enfermedades raras", redactado por el Prof. Lieven Annemans (Universidad de Ghent, Bélgica) y: Ségolène Aymé, Yann Le Cam, Karen Facey, Penilla Gunther, Elena Nicod, Michele Reni, Jean-Louis Roux, Michael Schlander, David Taylor, Carlo Tomino, Josep Torrent-Farnell, Sheela Upadhyaya, Adam Hutchings, Lugdivine Le Dezhttps://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0601-9

^{mm} <http://www.moca-omp.eu/>

ⁿⁿ <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/>

^{oo} Cf. <http://scholarlycommons.law.northwestern.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1785&context=njilb> y <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078322/>

^{pp} "Estudio sobre la coordinación mejorada entre países en el área de precios de productos farmacéuticos" http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/pharmaproductpricing_frep_en.pdf

^{qq} Foro Europeo de Pacientes (EPF): "Principios básicos desde la perspectiva de los pacientes sobre el valor y los precios de los medicamentos innovadores", 2016 http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/epf_pricing_statement_160616.pdf

^{rr} Charles River Associates: "Acuerdos de entrada gestionados en el contexto de los medicamentos, vías de adaptación a los pacientes, informe final", noviembre de 2016 <http://adaptsmart.eu/wp-content/uploads/2016/12/CRA-MEA-in-the-context-of-MAPPs-Final-Report-16-December-2016-STC.pdf>

^{ss} "Enfoques basados en resultados dinámicos para la fijación de precios y el reembolso de medicamentos innovadores: un documento de discusión" Prof. Lieven Annemans, Universidad de Ghent, y el profesor Luca Pani, Universidad de Miami. Febrero de 2017.

^{tt} <http://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2016/06/17-epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/>