



Medicamentos huérfanos: Posicionamiento Terapéutico



Jesus Sierra Sanchez
FEA Farmacia Hospitalaria
Hospital Infantil Virgen del Rocío
Sevilla, 25 de Mayo 2013



CFT HUVR 2010

8 huérfanos/28 total



Clase GINF	N	Fármaco	Decisión
B-1	1	Mifamurtide	Rechazar
C-1	1	Rivaroxaban	Rechazar
C-2	9	Certolizumab Doripenem Eltrombopag Golimumab Insulina Glulisina Isohes® Paricalcitol Romiplostim Xeomin®	Aceptar
D-1	15	Acido Tranexámico Azacitidina Clofarabina Dabigatran Defibrotide HES hipertónico Hierro Carboximaltosa Mezcla Helio-Oxígeno Miglustat (Niemann Pick) Nelarabina Pamidronato (Osteogénesis imperfecta) Prasugrel Tocilizumab Tocilizumab (AR juvenil) Tolvaptan	Aceptar
D-2	2	Adalimumab (Crohn pediátrico) Rapamicina (Prifilaxis EICH /TAMO)	Aceptar
TOTAL	28		

HOE IX Curso UNIVERSITARIO

Eva

http://www.genoma-er.es/ - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Atrás Búsqueda Favoritos Multimedia

Dirección http://www.genoma-er.es/ Ir Vínculos

DE FEDER

Isabel Calvo, la nueva presidenta de FEDER, es miembro de la Asociación de Retinosis Pigmentaria de Cataluña y miembro de la Junta Directiva de la Federación Española de Enfermedades Raras desde 2004.

Con ilusiones renovadas y bajo la idea de continuar luchando y defendiendo los derechos de las familias con Enfermedades Raras (ER), Isabel Calvo ha cogido el timón de la organización.

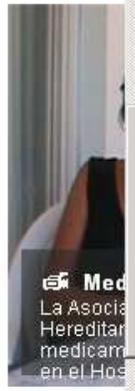




Medicamentos ausentes

El Hospital Virgen del Rocío, de Sevilla, que atiende a los pacientes de Angioedema Hereditario, carece del fármaco Acetato de Icatibant, el último hallazgo en medicamentos huérfanos para tratarlo, de comercialización aprobada en 2008 por la Agencia Europea del Medicamento, con el nombre de *Firazyr*...

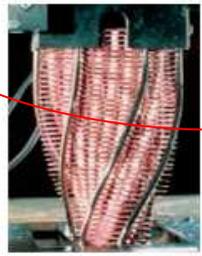
video multimedia



Med La Asociación Hereditaria medicam en el Hos

Medicamentos huérfanos

El coste de los medicamentos de ER supondrá en los próximos años el 10% del presupuesto hospitalario



El coste de los medicamentos huérfanos (que se destinan a establecer diagnósticos, prevenir o tratar enfermedades raras) podría suponer el 10 por ciento del presupuesto hospitalario en los próximos años, según ha manifestado Carlos Campillo, del Servei de Salut de les Illes Balears.

Campillo, que participó en las XXX Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud, que se celebró en Valencia entre los días 22-25 de junio, dijo que los 23.000 pacientes de enfermedades raras que hay en España "sufren cada día por encontrar una solución o un tratamiento que les ayude". Sin embargo, los tratamientos a base de fármacos son "poco eficaces"...

Actualidad nacional

Revisión de la Estrategia española en ER

Los próximos 5 y 6 de noviembre de 2010 se celebrará en Burgos una Conferencia organizada por FEDER y auspiciada por EURORDIS y la Comisión Europea para analizar la marcha de la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras en España y el cumplimiento de...

Medicina preventiva

El futuro de los programas de cribado neonatal en España

Otros títulos

- FEDER Madrid atención.
- Pfizer pagará nigerianas af
- I Jornada de genético prei
- El Mercado M destina su rec
- Juan Iranzo: "mayores am bienestar.

CONGRESOS

SESION ESPECIAL "APLICACIONES A LA BIOLOGIA COMPUTACIONAL" DEL CEDI 2010
7-10 Septiembre 2010
Valencia

XV CONGRESO NACIONAL DE FENILCETONURIA Y OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS
17-19 septiembre 2010
Santiago de Compostela

I JORNADA DE ENFERMEDADES RARAS Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL
22-25 junio 2010
Valencia

Listo pero con errores en la página.

Inicio Intra... Goog... Farm... DIPI... Farm... mifa... HUE... Comi... Band... http... Internet 18:25



Datos España 2007:

• 2% Gasto farmac España 2007 (1.7% media)

• 330-337.000 euros/paciente/año

Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007.

Appl Health Econ Health Policy 2010; 8(5):301-15

Datos 2009 Cataluña

35 medicamentos huérfanos dispensados

Gasto:

0,28 % receta médica

8,80 % farmacia hospitalaria

Importante tasa de crecimiento en el gasto :

40% aumento 2009 vs 2008

Gerencia Atenció farmacèutica i Prestacions Complementàries

M. Alba Prat Casanovas



Concepto medicamento huérfano en UE Importancia sanitaria, social y económica

EMA

1. Designación
2. Autorización de comercialización(EPAR)

Ministerio de Sanidad

3. Financiación(Reembolso) y precio

Hospital/ Comunidad Autónoma

4. Evaluación local

- Eficacia, seguridad, económica
- Posicionamiento
- Seguimiento



Medicamentos huérfanos

Tratamiento, prevención o diagnóstico de aquellas enfermedades catalogadas como raras o poco frecuentes



Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 (DOCE L 18 de 22 de enero del 2000):

– Aquel que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a **no más de cinco personas por cada diez mil** en la Comunidad.

<5/10.000

– Aquel que se destine al tratamiento de una enfermedad grave, o que produzca incapacidad, y cuya **comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo**, aunque sus beneficios sean significativos para los afectados por la enfermedad que se trate.

USA(1983) incluye además de fármacos, preparados dietéticos y otros productos sanitarios. <200.000 afectados

Singapur(1995), Australia(1997) y Japón (1998)





Estrategias en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

Ministerio de Sanidad y Política Social 2009

Recomendación Consejo de Europa relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras

Líneas estratégicas:

1. Información
2. Prevención y detección precoz
3. Atención Sanitaria
4. Terapias
5. Atención sociosanitaria
6. Investigación
7. Formación





EMA

1.Designación

2.Autorización de comercialización(EPAR)

Ministerio de Sanidad

3. Financiación(Reembolso) y precio

Hospital/ Comunidad Autónoma

4.Evaluación local

- Eficacia, seguridad, económica
- Posicionamiento
- Seguimiento





1.Designación

El Global.net :: Las solicitudes de huérfanos en la UE se disparan y batirán récords en 2010 - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

← Atrás → Búsqueda Favoritos Multimedia

Dirección <http://www.elglobal.net/articulo.asp?idcat=642&idart=511139> Ir Vínculos >>

Lunes, 27 de diciembre de 2010; Número 501

Portada Farmacia Política Sanitaria **Industria** Editorial/Opinión Blogs Hemeroteca Especial Buscador

A- **A.**

Las solicitudes de huérfanos en la UE se disparan y batirán récords en 2010

La EMA asegura que antes de 2011 recibirá 190 peticiones de nuevas moléculas, 26 más que las llegadas en 2009 La industria investiga cada vez más en ER y la tendencia de presentaciones continúa al alza desde 2000



IRENE FERNÁNDEZ | MADRID |
Descargar la edición completa del N°: 501

Fecha de publicación: Viernes, 3 de Diciembre de 2010

COMPARTIR

IRENE FERNÁNDEZ

Josep Torrent i Farnell (cuarto por la derecha), representante español del Comité de Evaluación de Medicamentos Huérfanos de la EMA, explicó, durante el encuentro organizado por Pfizer hace unas semanas en Madrid, en el que participaron otros expertos en enfermedades raras, las barreras que existen a la hora de desarrollar la investigación de los fármacos huérfanos.

Las enfermedades raras (ER) han sabido captar en los últimos años la atención de la esfera pública. Y no sólo de la esfera pública, también de la investigación farmacéutica. En la actualidad existen unas 7.000. De ellas, 2.000 son conocidas y 3.000 están en investigación, pero todavía quedan otras 2.000 más sobre las que no existen datos. Este considerable desconocimiento ha propiciado que, desde hace más de 15 años, gracias al Reglamento Europeo de Medicamentos Huérfanos aprobado a finales de los noventa, las ER cobraran relevancia, y que la investigación de nuevas moléculas para estas enfermedades se haya disparado desde 2000.

Publicidad

Próxima edición



Anuario 2011

No lo dudes t_

ÀGORA
FARMACIA GLOBAL

Listo pero con errores en la página.

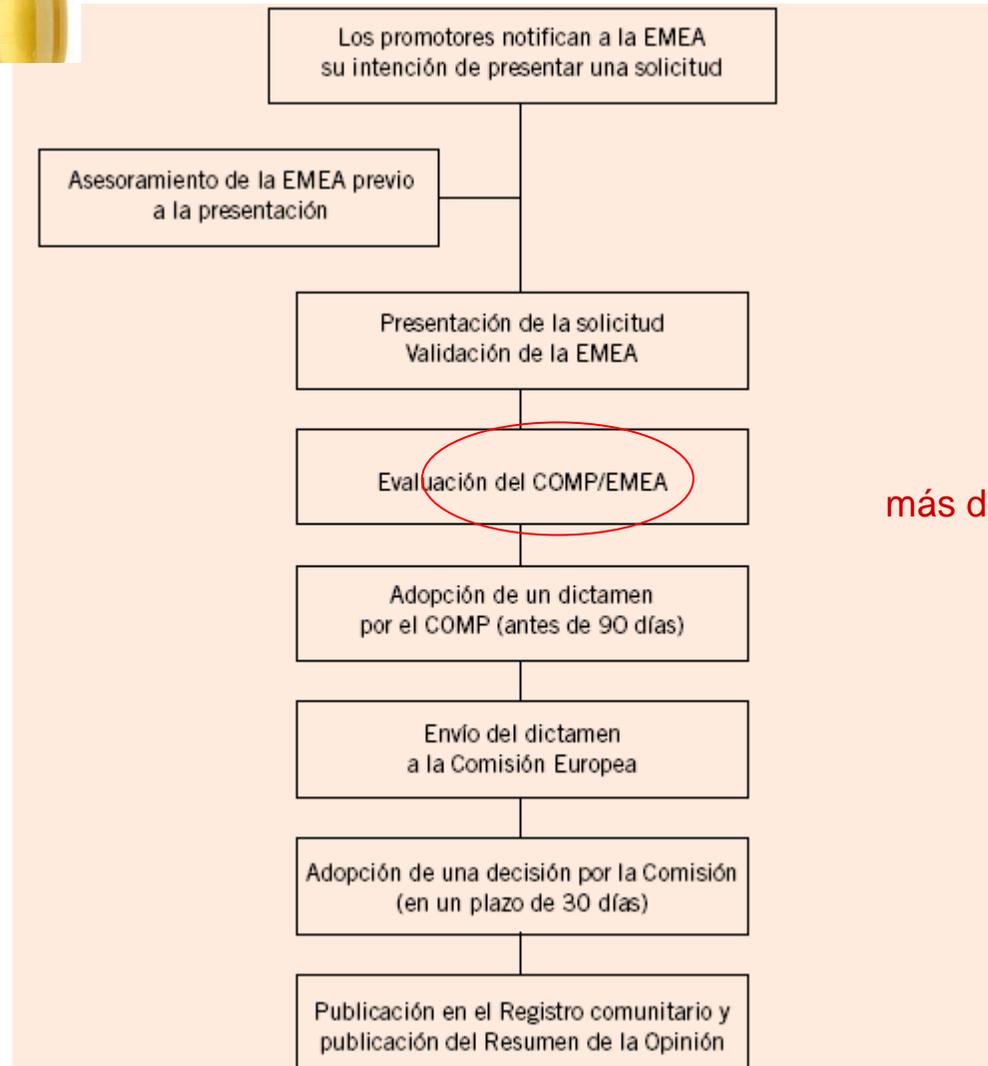
Inicio B. F. F. F. i. G. c. A. c. H. A. I.

Internet 19:55





.Designación



más de 190 solicitudes en 2010





1.Designación

European Medicines Agency - Rare disease designations - Rare disease (orphan) designations - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

← Atrás → Búsqueda Favoritos Multimedia

Dirección http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Forphan_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac09 Ir Vinculos >>

Text size: A A A Site-wide search GO

Home Find medicine Regulatory Special topics Document library News & events Partners & networks About us Quick links

Home Find medicine Human medicines Rare disease designations

Rare disease (orphan) designations

Email a friend Print page He

This search allows you to find information on **rare disease (orphan) designations**. A designation from the European Medicines Agency's Committee on Orphan Medicinal Products (COMP) permits a pharmaceutical company to benefit from incentives from the European Union to develop a medicine for a rare disease such as a genetic disorder or a rare cancer. A large number of these diseases affect children and newborn babies. Once orphan designation is granted a medicine may be developed by the pharmaceutical company.

Browse A-Z Keyword search

Search for active substance by letter and/or number:

A B C D E F G H I J K L M N O P
Q R S T U V W X Y Z 0-9 View all

Include:
 Positive opinions
 Negative opinions

Active substance	Disease / condition	Date of decision	Decision	Medicine name
L-asparaginase encapsulated in erythrocytes	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia	27/10/2006	Positive	
L-asparaginase encapsulated				

Internet



.Designación

- the seriousness of the condition;
- the existence or not of alternative methods of diagnosis, prevention or treatment and
- either the rarity of the condition (affecting not more than 5 in 10,000 people in the Community) or insufficient returns on investment.

Designated orphan medicinal products are products that are still under investigation and are considered for orphan designation on the basis of potential activity.

An orphan designation is not a marketing authorisation. As a consequence, demonstration of quality, safety and efficacy is necessary before a product can be granted a marketing authorisation.





.Designación

Incentivos medicamento huérfano

Tabla 2. Incentivos a los que opta un medicamento huérfano

Tipo de incentivo	Características del incentivo
Exclusividad	<i>De comercialización durante 10 años</i>
Asistencia en la elaboración de protocolos	<i>Asesoramiento científico y preparación del expediente que cumpla los requisitos reglamentarios</i>
Acceso al procedimiento centralizado de autorización comercial	<i>De forma directa</i>
Exención de tasas	<i>La reducción de tasas es para todas las actividades centralizadas</i>
Investigación subvencionada	<i>Por la Unión Europea o cualquier país miembro</i>





Autorización comercialización

<20% designaciones-→EPAR

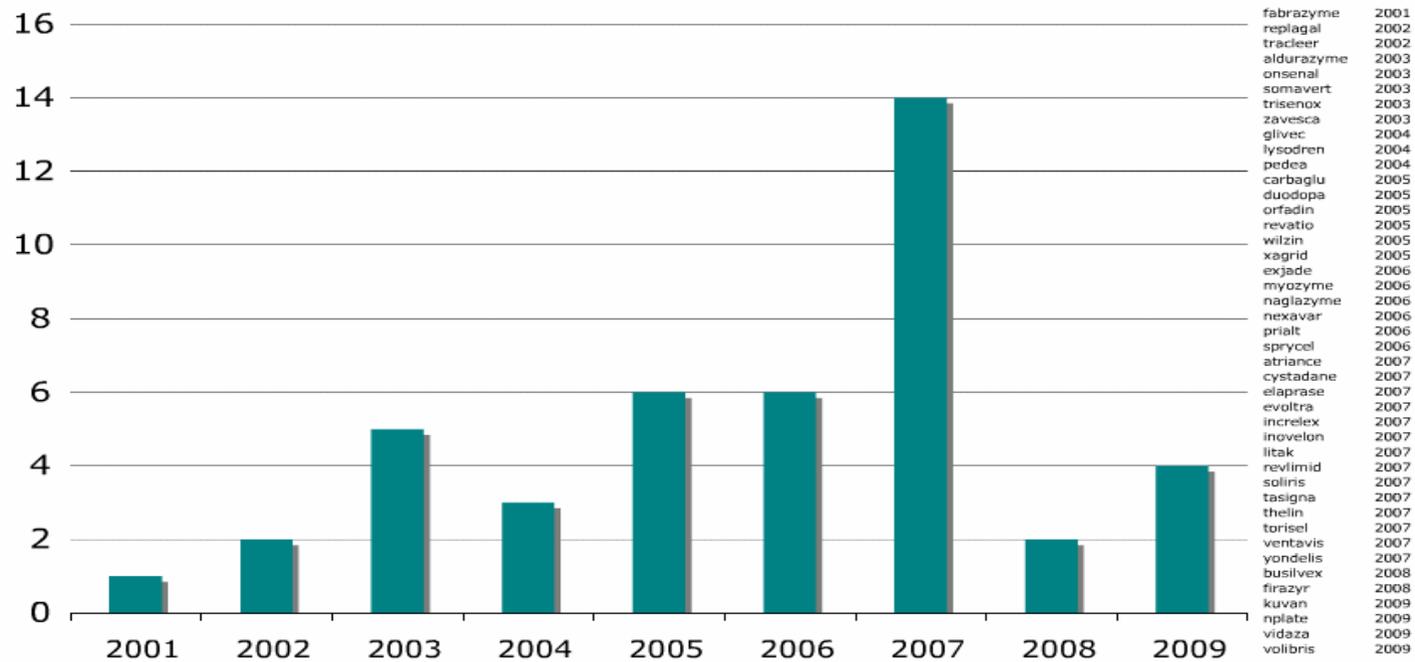
The screenshot shows the European Medicines Agency (EMA) website interface. The browser title is "European Medicines Agency - European Public Assessment Reports - European Public Assessment Rep - Microsoft Internet Explorer". The address bar shows the URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125. The page features the EMA logo and navigation tabs: Home, Find medicine, Regulatory, Special topics, Document library, News & events, Partners & networks, and About us. A left-hand navigation menu is visible, with "Human medicines" circled in red. Below it, "European Public Assessment Reports" is highlighted. The main content area is titled "European Public Assessment Reports (EPARs)" and includes a search bar, "Email a friend", "Print page", and "Help" links. A text block explains that once a medicine is granted a Community marketing authorisation, the EMA publishes a full scientific assessment report called a European Public Assessment Report (EPAR). Below this, there are options to "Browse A-Z", "Keyword search", and "Browse by therapeutic area". A grid of letters (A-Z) is provided for browsing by letter, along with a "View all" link. An "Include:" section on the right has checkboxes for "Authorised medicine", "Withdrawn post-approval", "Suspended", and "Refused". The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with the time 16:50.





Autorización comercialización

½ aprobados medicamentos huérfanos.
 30% oncología
 61med huerf(50 Esp);



7



Email

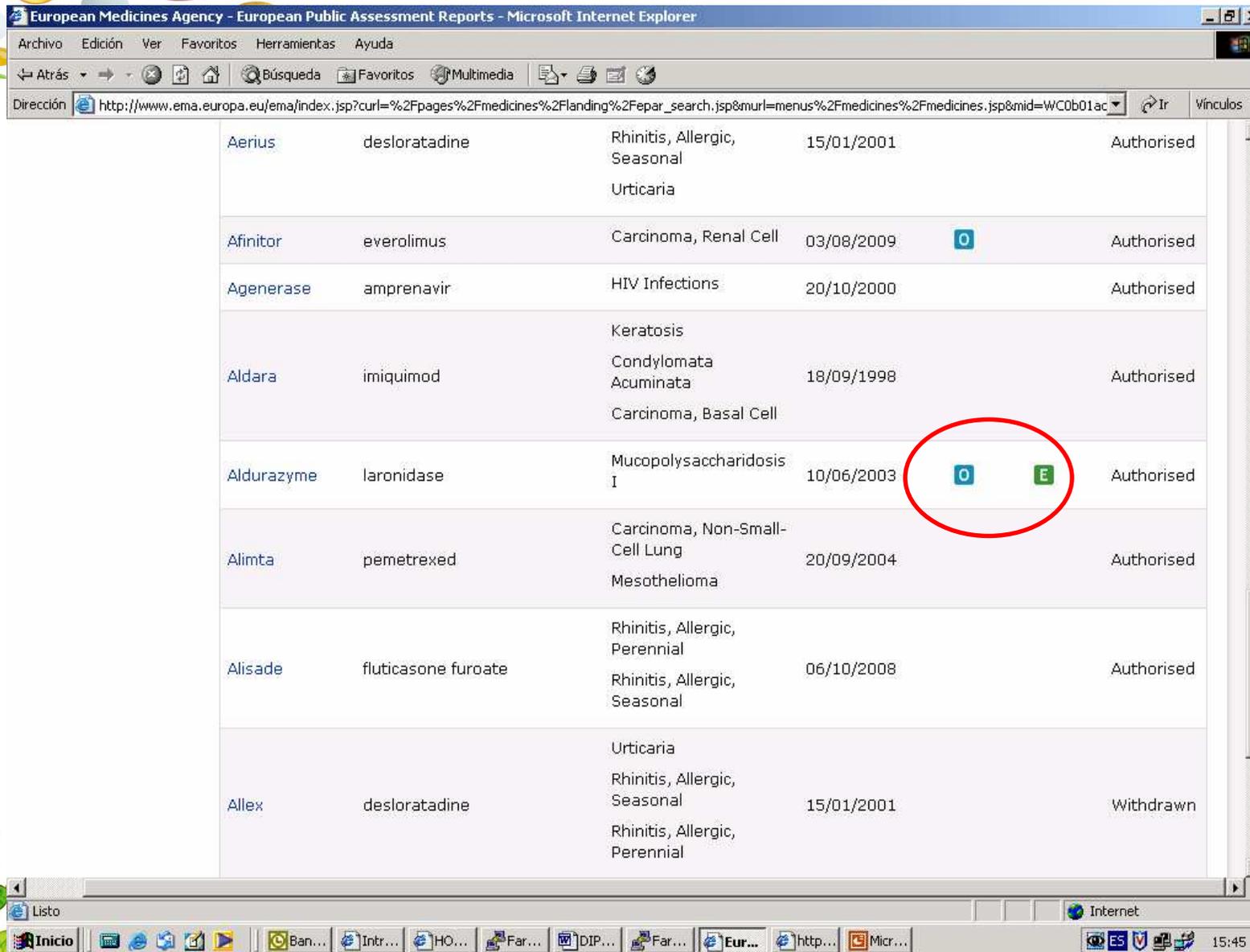
7 / 24



Full sponsored by 3M™MP180

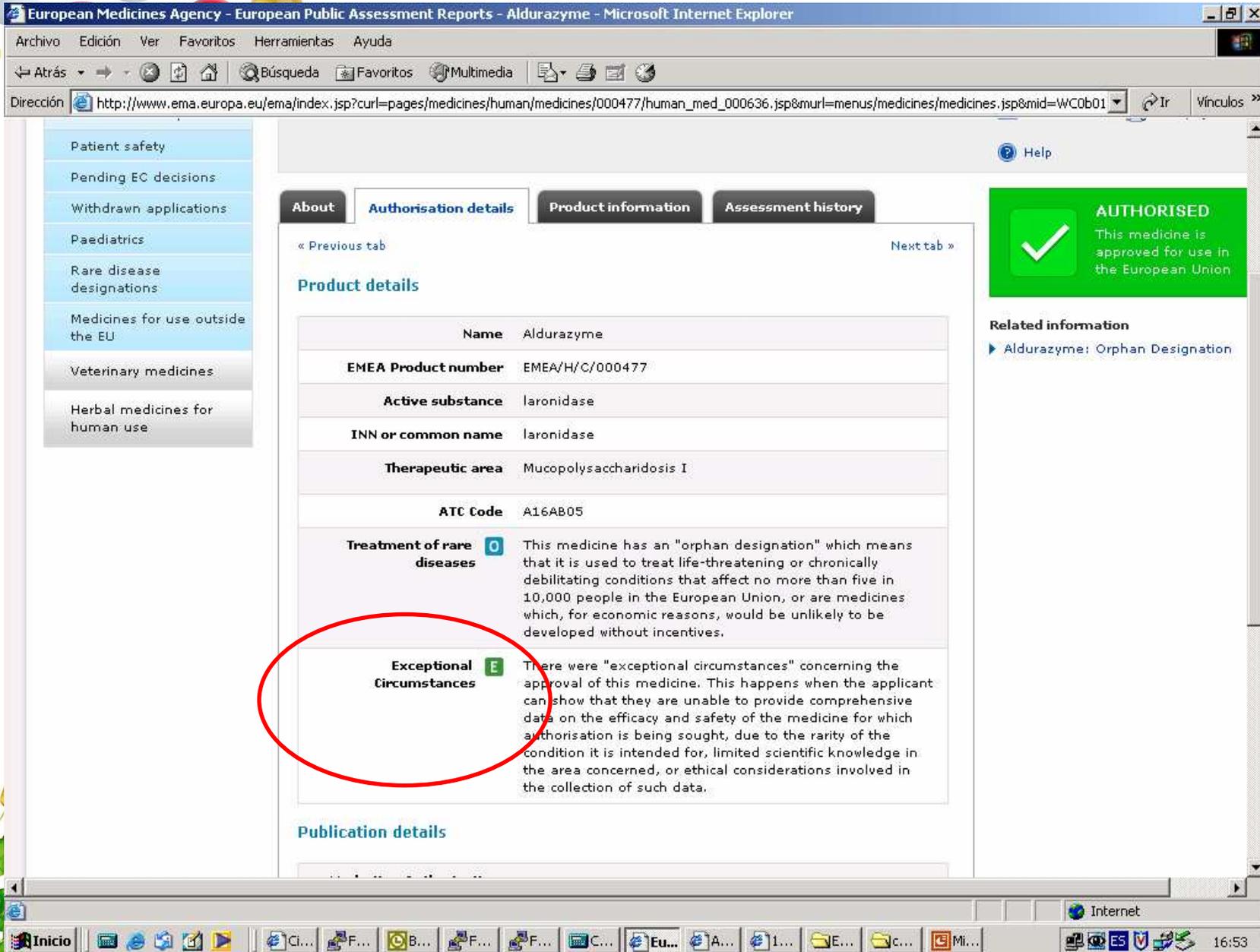
16

2. Autorización comercialización



Medicine Name	Active Substance	Indication	Authorization Date	Authorization Status
Aerius	desloratadine	Rhinitis, Allergic, Seasonal Urticaria	15/01/2001	Authorised
Afinitor	everolimus	Carcinoma, Renal Cell	03/08/2009	Authorised
Agenerase	amprenavir	HIV Infections	20/10/2000	Authorised
Aldara	imiquimod	Keratosis Condylomata Acuminata Carcinoma, Basal Cell	18/09/1998	Authorised
Aldurazyme	laronidase	Mucopolysaccharidosis I	10/06/2003	Authorised
Alimta	pemetrexed	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Mesothelioma	20/09/2004	Authorised
Alisade	fluticasone furoate	Rhinitis, Allergic, Perennial Rhinitis, Allergic, Seasonal	06/10/2008	Authorised
Allegra	desloratadine	Urticaria Rhinitis, Allergic, Seasonal Rhinitis, Allergic, Perennial	15/01/2001	Withdrawn

2. Autorización comercialización



European Medicines Agency - European Public Assessment Reports - Aldurazyme - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Búsqueda Favoritos Multimedia

Dirección http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000477/human_med_000636.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01 Ir Vínculos >>

Help

About **Authorisation details** Product information Assessment history

« Previous tab Next tab »

Product details

Name	Aldurazyme
EMEA Product number	EMEA/H/C/000477
Active substance	laronidase
INN or common name	laronidase
Therapeutic area	Mucopolysaccharidosis I
ATC Code	A16AB05
Treatment of rare diseases O	This medicine has an "orphan designation" which means that it is used to treat life-threatening or chronically debilitating conditions that affect no more than five in 10,000 people in the European Union, or are medicines which, for economic reasons, would be unlikely to be developed without incentives.
Exceptional Circumstances E	There were "exceptional circumstances" concerning the approval of this medicine. This happens when the applicant can show that they are unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety of the medicine for which authorisation is being sought, due to the rarity of the condition it is intended for, limited scientific knowledge in the area concerned, or ethical considerations involved in the collection of such data.

Publication details

Related information

▶ Aldurazyme: Orphan Designation

AUTHORISED
This medicine is approved for use in the European Union

Inicio [Taskbar icons] Internet 16:53



2. Autorización comercialización

European Medicines Agency - European Public Assessment Reports - European Public Assessment Rep - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Dirección http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&url=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058c

Medicine Name	Active Substance	Indication	Date	Status
Daxas	roflumilast	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	05/07/2010	Authorise
DepoCyte	cytarabine	Meningeal Neoplasms	11/07/2001	Authorise
Destara	ibandronic acid	Hypercalcemia Cancer	25/06/1996	Withdraw
Diacomit	stiripentol	Myodonic Epilepsy, Juvenile	04/01/2007	Authorise
Docefrez	docetaxel	Stomach Neoplasms Prostatic Neoplasms Breast Neoplasms Adenoma Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	10/05/2010	Authorise
Docetaxel Teva	docetaxel	Prostatic Neoplasms Breast Neoplasms Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Stomach Neoplasms Head and Neck Neoplasms Adenocarcinoma Adenocarcinoma Breast Neoplasms Head and Neck Neoplasms	26/01/2010	Authorise

Internet 17:58





“Exceptional Circumstances”

Aprobación del fármaco en condiciones excepcionales:
no es posible aportar datos completos de eficacia y seguridad

- la rareza de la indicación estudiada
- el conocimiento limitado enfermedad
- problemas éticos recogida datos

“Conditional Approval”

Aprobación condicional.

- ❑ Los datos (incompletos) indican que los beneficios del medicamento superan los riesgos.
- ❑ Obligación de cumplir **estudios adicionales**.
- ❑ Renovación de la autorización con carácter **anual** hasta que todas las obligaciones se han cumplido (aprobación normal).
- ❑ Medicamento destinado a ser utilizado para una enfermedad o afección para la cual **no hay tratamiento disponible**



2. Autorización comercialización

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el periodo especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

1. En relación con el registro de MPS I ya establecido, recogerá datos de seguridad y eficacia a largo plazo en pacientes tratados con Aldurazyme así como datos sobre la evolución natural de la enfermedad en pacientes que no reciban tratamiento. Se proporcionarán actualizaciones anuales con las revalidaciones anuales.

Ejemplo: Obligaciones titular Laronidasa tras aprobación "exceptional circumstances"





3. Financiación y fijación de precios



Office of Health Economics

No 52 October 2009

Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries

Martina Garau and Jorge Mestre-Ferrandiz¹

The work reported in this Briefing was undertaken as part of a study sponsored by a research grant from the Orphan Diseases Industry Group (ODIG) based in the UK.

EXECUTIVE SUMMARY

OBJECTIVES

This study compares the pricing and reimbursement (P&R) arrangements implemented in selected EU countries to make coverage decisions on orphan medicinal products (OMPs) and investigates whether these measures have had an impact on their availability.

Contents

Executive Summary	1
1 Introduction	2

43 huérfanos

- Francia, Alemania, Italia, España
(Valor clínico, social)

VS

- Holanda, Suecia, Inglaterra-Gales, Escocia
(Evaluación HTA formal, datos
farmacoeconómicos)





3. Financiación y fijación de precios

	France	Germany	Italy	Spain
Standard of evidence required	Clinical therapeutic value No formal cost-effectiveness analysis required	Efficacy and effectiveness data	Clinical therapeutic value and innovation No formal cost-effectiveness analysis required	Clinical therapeutic value No formal cost-effectiveness analysis required
Criteria for P&R decisions	Medical value (SMR) and incremental medical value (ASMR) based on clinical efficacy	IQWiG will use efficiency frontiers to set ceiling price (only if there are alternative treatment/s)	<ul style="list-style-type: none"> No alternative or adequate therapy Better benefit-risk ratio than existing therapies Socio-economic benefits 	<ul style="list-style-type: none"> Seriousness Needs of certain groups Social utility Limits of drugs expenditure Alternative treatments Degree of innovation
Pre-licence access	<ul style="list-style-type: none"> Authorisation for Temporary Use Temporary Treatment Protocols Fast track procedures for products "deemed a priori innovative" 	Not identified	<ul style="list-style-type: none"> Law 648/96 5% AIFA special fund established in 2005 	Authorised by AEMPS: <ul style="list-style-type: none"> for use in clinical trial as "foreign medicine" compassionate use
Post-launch studies	Via standard HAS channels (only three requests between 2005-08)	Not identified	<ul style="list-style-type: none"> Disease registries (17 OMPs, so far) Risk sharing schemes (2 OMPs out of 17 with registry) 	Registries were established in one region (Extremadura)
Other policies for OMPs	National Plan for Rare Diseases	Not identified	Not identified	National Plan for Rare Diseases
Coverage decisions	100% of launched OMPs were reimbursed	100% of launched OMPs were reimbursed	94% of launched OMPs were reimbursed	100% of launched OMPs were reimbursed





3. Financiación y fijación de precios

	Sweden	The Netherlands	England and Wales	Scotland
Standard of evidence required	Clinical and cost effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> Clinical efficacy and effectiveness Cost effectiveness (dispensation) Budget impact analysis 	Clinical and cost effectiveness	Clinical and cost effectiveness
Criteria for P&R decisions	<ul style="list-style-type: none"> Cost/QALY threshold correlated with severity Higher degree of uncertainty accepted 	No explicit cost effectiveness threshold has been identified	<ul style="list-style-type: none"> Threshold of £20-£30,000/QALY Special consideration for end of life treatments targeting small populations Other factors on a case by case basis 	Additional factors ('modifiers') may be taken into account on a case by case basis
Pre-licence access	Not identified	Medicine authorised in other countries with a population of < 1/150,000 in the country	Not identified Cooksey review recommends earlier conditional licensing	Not identified Cooksey review recommends earlier conditional licensing
Post-launch studies	Yes, but only two cases identified	Policy rule requiring collecting more evidence for re-appraisal	New NICE policy requires evidence collection for approved end of life medicines with high cost/QALY	Not identified
Other policies for OMPs	Not identified	Steering Committee of Orphan Drugs appointed by the Minister of Health	Not identified	Not identified
Coverage decisions	69% of launched OMPs were reimbursed	98% of launched OMPs were reimbursed	100% of launched OMPs are currently funded by the NHS in England and Wales, but so far only 1 (for 2 indications) has been appraised by NICE	67% of launched OMPs are funded by the NHS in Scotland





DRUG REGULATION

WHAT MAKES AN ORPHAN DRUG?

Nigel Hawkes and Deborah Cohen investigate claims that drug companies are making easy profits by licensing existing treatments for rare diseases

Loopholes in legislation designed to provide treatments for rare diseases are being exploited by drug companies to generate huge returns for very little effort, British doctors have claimed.

In an open letter to the prime minister, 20 consultants and a patient group say that National Health Service patients are being denied access to a potentially life saving treatment since it was licensed under the European Union orphan drug legislation and its price increased by a factor of 40.

Little research was required of the US company BioMarin before it was awarded a European licence for amifampridine (Firdapse), a slightly modified version of 3,4-diaminopyridine, which is unlicensed but has been used for more than 20 years to treat two rare diseases, Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and congenital myasthenic syndrome.

The licence granted for amifampridine covers only the first of these conditions, an autoimmune disease that causes muscle weakness that affects only about 150 patients in the UK at any one time. But the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) has told neurologists that now the drug is licensed they are obliged to use it for both LEMS and congenital myasthenic syndrome, an inherited condition with similar symptoms.

The rules allowed the company to rely on existing evidence of efficacy to gain a 10 year exclusive licence to market the drug. Treating a patient for a year with diaminopyridine costs £800-£1000 (€940-€1200; \$1300-\$1600) compared with £40000-£70000 for amifampridine, depending on dose. Some primary care trusts have refused to fund the drug because they argue that at this price it is not cost effective. In others that do fund it, the high cost is likely to have a knock-on effect, which could deny other patients the chance of treatment.

The amifampridine case is just one among many, charges Sam Richmond, a consultant neonatologist at Sunderland Royal Infirmary and a signatory of the open letter. "Drug companies are sweeping up useful little products that pharmacists have been producing in their back shop for years, which are available and cheap. They then turn them into something people can't afford, and present it as a good thing."

"This is not what the law was intended to do. If drug companies are undertaking research where nobody else was interested—and some are—then a monopoly may be justified. But if a product already in use, they should clear off, or sell at a price comparable with the existing price."

Daphne Austin, chair of the UK Commissioning Public Health Network, says:

"It disgusts me, it really does. [Amifampridine] is one of a number of drugs that are not new but under the legislation have been licensed so that they can be sold for much more money, which is pure profit.

"The price set for the drug is indecent." Rather than contributing to patients' wellbeing, she says the arrival of amifampridine could do great harm. "As a direct effect of this drug's price, some patients will not get the care they would have done—either because their primary care trust won't fund it, or because it will and other patients' care has to be cut to find the money." She says that the extra cost of amifampridine in the UK is equivalent to that of kidney dialysis for 323 patients.

Licensing regulations

CRITICS of the way the legislation is being used direct much of their anger at the MHRA. It rules that if there is a licensed product available for any indication, a clinician cannot justify continuing to use an unlicensed product unless it offers a clinical benefit. A difference in price, no matter how large, does not provide such a justification, in the MHRA's view.

The MHRA also says that once a licensed medicine is available, companies making unlicensed products should cease to do so or face possible regulatory action. It allows a transitional period, but only to provide time for patients to be moved on to the licensed product. Furthermore, clinicians should not use an unlicensed medicine for other diseases—in this case, congenital myasthenic syndrome—when a licensed medicine will meet their needs, even if its licence does not cover that indication.

Others interpret the law differently. David Lock, a barrister who specialises in healthcare law, says there is no reason in principle why the NHS should be required to prescribe a more expensive licensed drug when a pharmacologically identical drug exists but is unlicensed. It depends, in his view, on primary care trusts refusing to fund the expensive drug.

If they have a choice, doctors must prescribe the licensed drug. But if that choice is denied by a decision of the primary care trust, he is confident that a doctor would be exposed to virtually no professional risk in following existing practice to prescribe the unlicensed alternative.

This assumes, of course, that the unlicensed alternative remains available—unlikely, in this case, since the MHRA gave compounders six months to stop producing diaminopyridine. (It has recently modified this instruction, permitting the production of 20 mg tablets, since BioMarin produces only 10 mg tablets of amifampridine. But this loophole would close if BioMarin started to produce 20 mg tablets.)





Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley

Neurologists and paediatricians call for action on "massive" rises in the prices of orphan drugs



David Nichol consultant neurologist, City Hospital, Birmingham
 david.nichol@nhs.uk
David Wilson consultant neurologist, John Radcliffe Infirmary, Oxford
Jaqueline Patena consultant neurologist, John Radcliffe Infirmary, Oxford
Sam Richmond consultant paediatrician, Sunderland Royal Hospital, Sunderland
Sarah Finlayson congenital myasthenia clinical fellow, John Radcliffe Infirmary, Oxford
John Wilkie consultant neurologist, University Hospital Birmingham
Andrew Wink consultant neurologist, Royal Berkshire NHS Trust, Reading
Paul Maddison consultant neurologist, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham
Nick Fletcher consultant neurologist, Walton Centre for Neurology & Neurosurgery, Liverpool
Susanman consultant neurologist, Greater Manchester Neuroscience Centre, Hope Hospital, Salford
Steve consultant neurologist, Walton Centre for Neurology & Neurosurgery
John Wilson consultant neurologist, Royal Preston Hospital, Preston
Demetri Kullmann consultant neurologist, Institute of Neurology, London
Nick Emberton consultant paediatrician, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne
David Beeson professor in neuroscience, Warneford Institute of Molecular Medicine, Oxford
Maria Elena Paganà consultant neurologist, Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, Glasgow
Margaret Hill consultant neurologist and senior clinical lecturer, Albert Einstein College of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Albert Einstein College of Medicine
Chris McEwen consultant neurologist, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield
Gareth Llewellyn consultant neurologist, Royal Devon Hospital, Exeter
James Leon and professor emeritus, Institute of Child Health, University College London
Michael Morris chairman of the Myasthenia Gravis Association, Derby
 Cite this as: *BMJ* 2010;341:e4466

We are writing to you as a group of clinicians treating patients with so-called "orphan" diseases (and one representative of a patients' group) to express our concern at an unintended effect of the European Union's regulations on orphan drugs. The original purpose of this legislation, passed in 1999, was to encourage drug companies to conduct research into rare diseases and develop novel treatments. However, as the rules are currently enacted, many drug companies merely address their efforts to licensing drugs that are already available rather than developing new treatments. Once a company has obtained a licence, the legislation then gives the company sole rights to supply the drug. This in turn allows the company to set an exorbitant price for this supply and effectively to bar previous suppliers of the unlicensed preparation from further production and distribution.

We believe that this is behaviour not in the best interests of patients or the NHS but is undoubtedly significantly advantageous to drug companies. We have made representations to the Department of Health for England and the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. In reply we have simply been quoted the rules, and no one seems willing to investigate the issues we are raising or to consider whether the system should be changed. We are asking you to identify the appropriate individuals who can act on this unacceptable situation.

One example of the effect of the rules is the drug 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP). We have been using 3,4-DAP for more than 20 years to treat two rare diseases, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and congenital myasthenic syndrome; both cause disabling muscle weakness of the limbs, body, eyes, and face, together with swallowing and breathing problems, which can be fatal. The drug improves muscle strength and

is used either because other treatments haven't worked well enough or to avoid using drugs that can have serious side effects. Expert clinicians take the responsibility for informing patients about the drug and prescribing it. It has an excellent safety record. Until now 3,4-DAP has been produced by a small drug company on an unlicensed basis and costs between £800 (€945; \$1285) and £1000 per patient per year.

The company BioMarin has now been issued with a licence to supply the drug (marketed as Findapse) throughout Europe and has priced its product at £40 000 to £70 000 per patient per year—a 50-fold to 70-fold increase. BioMarin merely had to demonstrate that its drug works, using data generated from the unlicensed version. It has simply produced a slightly modified version (a millipipidine) that meets regulatory standards and has been allowed to set the price at an exorbitant level with no clinically relevant advantage.

This high cost means firstly that some funders (primary care trusts) have refused to pay for the drug, because it doesn't fulfil cost effectiveness criteria. It also means that, where it is funded, no additional funding source has been identified, which must mean that patients in other areas are being deprived of NHS funding. The cost to the NHS is likely to be above £10m a year.

We urge you to instruct a recent review not only for the sake of our particular patients but also for the many other patients who are likely to be affected in the near future as other drug companies take advantage of this loophole. Extraordinarily, there is a website that lists other drugs that can be similarly exploited (www.fda.gov/industry/DevelopingProductsforRareDiseases/Conditions/owtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm216147.htm).

In the present economic situation it seems vital to ensure that systems are in place to prevent excessive

commercial profits being made at the expense of patients and public spending. Although the pricing of 3,4-DAP is the most recent example of this trend, massive price rises have been noted in treatments for other orphan diseases for years; examples include N-carbamylglutamate (for N-acetylglutamate synthetase deficiency), sodium phenylbutyrate (for ornithine carbonyltransferase deficiency), ibuprofen and indometacin (for patent ductus arteriosus), caffeine citrate (for apnoea in preterm infants), and even nitric oxide (for pulmonary hypertension).^{1,2}

We believe there to be sufficient grounds for the UK parliamentary health select committee to look at the pricing of orphan drugs, as the costs directly affect patients of all ages with a diverse range of conditions across the country. If an investigation were to find evidence of artificially high pricing, the Office of Fair Trading should consider pursuing the issue.

Legislation on orphan drugs, far from encouraging the development of new treatments for orphan diseases, is severely limiting the availability of existing treatments. We believe that the Medicines and Health Care Products Regulatory Agency and Department of Health should not just state the rules but should act now to progress the issue of unfairness upwards, so as to instigate change.

Competing interests: All authors have completed the unified competing interest form at www.bmj.com/ucjoo_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare no support from any organisation for the submitted work. J. has acted as a consultant to orphan drug manufacturers (Special Products Ltd and Swedish Orphan), has been paid travel expenses to attend professional meetings on orphan drugs, was on an educational advisory panel for the Orphan Academy, supported by Orphan Europe, and has shared workshops for Swedish Orphan, and no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References are in the version on bmj.com
See EDITORIAL p 1688 ANALYSIS p 1084





3. Financiación y fijación de precios

- Modelo Escocés vs Holandés

38 medic huérfanos

- Holanda: 38 solíc (1 est fcoeconómico)
 - ✓ 36 inf+ (95%)
- Escocia: 37 solíc (24 inf fcoeconómico)
 - ✓ 19 inf+ (51%)
 - ✓ >30.000 Lib/ QALY: inf- 73%

- *Clin Ther* 2010; 32:1651-61 [artículo](#)

Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 9, 2010

Brief Report

Review of Regulatory Recommendations for Orphan Drug Submissions in the Netherlands and Scotland: Focus on the Underlying Pharmacoeconomic Evaluations

Stefan Vegter, MSc¹; Mark H. Rozenbaum, MSc¹; Roelien Postema, MSc¹; Keith Tolley, PhD²; and Maarten J. Postma, PhD^{1,3}

¹Unit of PharmacoEpidemiology & Pharmacoeconomics, Department of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, the Netherlands; ²Tolley Health Economics Ltd., Buxton, United Kingdom; and ³Department of Epidemiology, University Medical Centre Groningen, Groningen, the Netherlands

ABSTRACT

Background: Pharmacoeconomic evaluations of new drug therapies are often required for reimbursement or guidance decisions. However, for orphan drugs, country-specific requirements exist. In the Netherlands, orphan drug developers can be exempted from providing a full pharmacoeconomic evaluation, whereas in Scotland, no such exceptions can be made, although additional modifying factors specific to orphan products may be considered.

Objective: The aim of the present work was to identify differences in the outcomes of the recommendations for orphan drugs for rare diseases between 2 European countries: Scotland and the Netherlands.

Methods: All orphan drug reports to the Dutch Committee for Pharmaceutical Assistance (*Commissie Farmaceutische Hulp* [CFH]) and orphan drugs guidance issued by the Scottish Medicines Consortium (SMC) through May 2009 were reviewed from the respective organizations' Web sites. The following were gathered from the pharmacoeconomic analyses and recommendations for reimbursement in the Netherlands or guidance for drug

(10/23) of the cost-utility analyses submitted to the SMC reported an unfavorable outcome of more than £30,000/quality-adjusted life-year (QALY) gained; of these, only 2 (20%) reporting incremental cost-utility ratios of £43,717 to £81,000 were granted a restricted positive recommendation. The CFH gave positive recommendations for reimbursement for 36 of 38 submissions (95%). Of the 37 orphan drugs submitted to the SMC, 19 (51%) received a positive recommendation for use. Seventy-three percent (8/11) of submissions to the SMC with an unfavorable cost-effectiveness estimate (ie, more than £30,000 [€34,000 or US \$48,000] per QALY gained) received a negative recommendation for reimbursement.

Conclusions: Ninety-five percent of orphan drug submissions were approved for reimbursement in the Netherlands, compared with 51% in Scotland, during the period of interest. Moreover, cost-effectiveness or cost-utility analyses were included in 24 of 37 submissions in Scotland, compared with only 1 of 38 in the Netherlands. (*Clin Ther*. 2010;32:1651-1661) © 2010 Excerpta Medica Inc.

Key words: orphan drug, reimbursement, drug guid-





3. Financiación y fijación de precios

Table. Orphan drugs assessed by the Dutch Committee for Pharmaceutical Assistance (*Commissie Farmaceutische Hulp [CFH]*) and orphan drugs guidance issued by the Scottish Medicines Consortium (SMC) through May 2009.

Drug	Brand Name (Company)	Designated Orphan Indication	CFH		SMC	
			Annual Cost per Patient	Recommendation: Date	Cost per QALY	Recommendation: Date
Laronidase	Aldurazyme® (Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts)	Mucopolysaccharidosis type I	€293,384	Restricted: July 10, 2003	Not sufficiently presented	Negative: December 13, 2004
Nelarabine	Atriance® (GlaxoSmithKline, London, United Kingdom)	Acute lymphoblastic leukemia	No submission		£43,717- £56,107	Restricted: April 7, 2008
Busulfan	Busilvex® (Pierre Fabré Limited, Hampshire, United Kingdom)	Conditioning treatment before conventional hematopoietic progenitor cell transplantation	No submission		Not sufficiently presented	Positive: January 15, 2007
Carglumic acid	Carbaglu® (Orphan Europe, Puteaux, France)	N-acetylglutamate synthase deficiency	€126,000	Restricted: July 4, 2006	£81,000	Restricted: October 9, 2006
Betaine	Cystadane® (Orphan Europe, Puteaux, France)	Homocystinuria	€5696	Positive: September 4, 2007	Not sufficiently presented	Negative: October 8, 2007
Stiripentol	Diacomit® (Laboratoires Biocodex, Gentilly, France)	Severe myoclonic epilepsy in children	€9282	Positive: March 3, 2008	Not sufficiently presented	Negative: January 12, 2009
Idursulfase	Elaprase® (Shire PLC, Dublin, Ireland)	Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)	€600,000	Restricted (PREHO): May 21, 2007	£564,692	Negative: August 13, 2007

(continued)





3. Financiación y fijación de precios

NICE- ultrahuérfanos

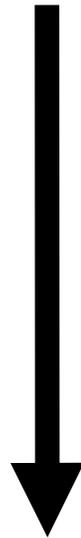
- No cambios en la evaluación necesarios si prevalencia $>1/50.000$ (=“ultrahuérfanos”)
- Comité evaluación especial ultrahuérfanos
- ICERs rango 200-300.000/QALY
- Negociación precio de huérfanos con la compañía





4. Evaluación local

Hospital/ Comunidad autónoma



- Fuentes de información
- Evaluación de la Eficacia
- Evaluación de la Seguridad
- Evaluación económica
- Posicionamiento
- Seguimiento





4. Evaluación local. Fuentes

- Scottish Medicines Consortium (NHS-Scotland).
- All Wales Medicines Strategy Group (NHS-Wales).
- EMA, FDA
- Orphanet.org
- IER DEL ISCIII
- CIBERER
- rarediseases.org
- Genesis

All Wales Medicines Strategy Group
Grŵp Strategaeth Meddyginiaethau Cymru Gyfan

website hosted by HOWIS

Home | News & Events | AWMSG | AWMSG finalised documents | AWMSG Sub-Groups | Appraisals | Links | Contact us | Site Map | Feedback

Hot topics

Requirement for LHBs to implement AWMSG recommendations within 3 months
Requirement for LHBs to implement AWMSG recommendations within 3 months

Managed introduction of new medicines into the NHS in Wales
Managed introduction of new medicines into the NHS in Wales

idursulfase (Elaprase)

Download: FAR Idursulfase_Elaprase_final.pdf

Resource Type: Not Specified
Language: English
Library: AWMSG APPRAISAL ADVICE
Format: .pdf file
File Size: 203 KB

Publishing Details

Creator: All Wales Medicines Strategy Group
Date Published: Tuesday, 20 November 2007

Subject

Keywords: idursulfase Elaprase

Conversion tool for PDF documents
You can convert Adobe PDF documents to either HTML or text format by simply copying and pasting the document's URL address from this page onto the form on the Adobe Online Conversion Tool page.

Further information on viewing/downloading files and/or obtaining applicable viewer applications can be found at the Downloading Files section of the Accessibility page.

Scottish Medicines Consortium

Enter search keyword(s) Search

About SMC | SMC Advice | Submission Process | Public Involvement | Scottish Antimicrobial Prescribing Group

Home > SMC Advice > Advice > 391 07 idursulfase 2mg/ml concentrate (Elaprase) > idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase)

idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase)

Advice

Following a full submission

idursulfase (Elaprase®) is not recommended for use within NHS Scotland for the long-term treatment of patients with Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II).

Idursulfase was approved by the EMEA under exceptional circumstances and has been designated an orphan medicinal product.

The manufacturer's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient to gain acceptance by SMC and, in addition, they did not present a sufficiently robust economic analysis.

Detailed Advice (PDF)
Read The Press Statement





4. Evaluación local. Fuentes

Instituto de Salud Carlos III - Versión:1.3.2 - Microsoft Internet Explorer

Dirección: <https://registrararas.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>

Registro de Enfermedades Raras

Solicitud de Inclusión

::Login

Bienvenido al portal del Registro de Enfermedades Raras.

Si lo que desea es inscribirse en el registro de pacientes pinche aquí **Para Registrarse**

Si lo que desea es obtener información sobre alguna enfermedad rara en particular pinche en alguno de los enlaces siguientes:

er ciberer Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.

:: Pacientes

orphanet Base de datos de información de enfermedades raras y de medicamentos huérfanos para todo tipo de público. Su objetivo es contribuir en la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los afectados de enfermedades raras.

Enlaces raros de la Oficina de Investigación de Alto Nivel Nacional de la Salud de Estados Unidos.

CIBERER - Publicaciones Científicas - Microsoft Internet Explorer

Dirección: http://www.ciberer.es/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=38

er ciberer CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS

CIBERER **ACTIVIDAD CIENTÍFICA** **PROGRAMAS INVESTIGACIÓN** **GRUPOS INVESTIGACIÓN**

Publicaciones Científicas

Como en toda institución científica, el principal indicador para la medición de la calidad de las publicaciones. Los grupos de investigación CIBERER han conseguido, un aumento significativo de la productividad científica, materializado en el último periodo de tiempo.

Por otra parte, se observa que el ritmo de producción científica de CIBERER en investigación biomédica española en general y a la investigación de enfermedades raras en particular, la tasa anual de la producción de CIBERER para todo el periodo es del 9,4 por ciento. Este ritmo de producción de la Biomedicina española ha aumentado a un ritmo de

New in Internet Explorer 8

- Accelerators** help automate tasks such as mapping an address
- Web Slices** keep you up to date with changes in

Orphanet: ELAPRASE - Microsoft Internet Explorer

Dirección: http://www.orphanet.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=ES&data_id=931&nombre%20comercial=ELAPRASE&typ=Med&search=Drugs_Search_SubstanceTrade

orphanet Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos

Búsqueda

BÚSQUEDA POR PRINCIPIO ACTIVO/MEDICAMENTO

leprelase

Principio activo/hombre comercial

OTRAS OPCIONES DE BÚSQUEDA

- Búsqueda por nombre de la enfermedad
- Búsqueda por categoría ATC
- Búsqueda por patrocinador/Átula de la AC

:: ELAPRASE

Idursulfase

Autorización de comercialización con designación huérfana - Europa

- Listado de enfermedades: Mucopolisacaridosis tipo 2
- Información detallada

Información adicional

Investigación sobre este producto médico

- Ensayos clínicos (1)
- Proyectos de investigación (0)

Periódico de Orphanet

- Prevalencia de enfermedades raras
- Medicamentos huérfanos en Europa





4. Evaluación local eficacia

Evaluación de la eficacia

- Ensayos bajo nº de pacientes
- No controlados
- Pacientes de características basales no homogéneos
- Variables subrogadas
- Trtos crónicos: seguimientos cortos. Ausencia de datos eficacia a largo plazo.
- Con frecuencia procesos excepcionales y temporales de autorización de las agencias reguladoras(menos exigencias, poca calidad)





4. Evaluación local eficacia

Bajo nº de pacientes.

No controlado

Taula 1. Característiques principals dels estudis inclosos

	Wraith 2004 ³	Kakkis 2001 ¹¹	Wraith 2007 ⁹	Clarke 2009 ¹³
Disseny	Fase III	Fase I/II	Fase II	Estudi extensió
n	45	10	20	40
Població	MPS I (2% H; 82% HS; 16% S)	MPS I (10% H; 80% HS; 10% S)	MPS I <5 anys	MPS I
Tipus de comparador	Comparat	No comparat	No comparat	No comparat
Comparador	Placebo	NA	NA	NA
Posologia	100 U/kg iv c/set.	125 U/kg iv c/set.	100 U/kg iv c/set.	100 U/Kg iv c/set.
Seguiment	26 set.	52 set.	52 set.	182 set.
Mesura principal d'eficàcia	% CVF predita TM6M	Volum hepàtic Excreció GAG	Excreció GAG	Excreció GAG Volum hepàtic

c/: cada; CVF: capacitat vital forçada; EE: estudi d'extensió; GAG: glicosaminoglicans; H: síndrome de Hurler; HS: síndrome de Hurler-Scheie; MPS I: mucopolisacaridosi I; S: síndrome de Scheie; set.: setmanes; TM6M: test de la marxa als 6 minuts

INFORME CAMUH



Laronidasa (Aldurazyme®)



4. Evaluación local eficacia

Variables subrogadas

Ejemplo: Ensayo pivotal Laronidasa (del informe para CFT H. Virgen del Rocío)

ENSAYO 1.- Kakkis 2001 (10 pacientes)

Diseño Nº pacientes = 10 (edad = 5-22 años - Media 12.3)
Seguimiento: 52 semanas (un año) Se realizó una extensión hasta los 2 años que ha sido comunicada en congresos y que nos e tiene en cuenta aquí
 8/10 Hurler-Scheie
 1/10 Scheie
 1/10 Hurler
Estudio abierto. No controlado
 Tratamiento: 100 UI/Kg /semanal.
 Debido a la falta de producto el cumplimiento fue del 90%

Resultados

Variables	Valor
Cambio de clase funcional NYHA	
Un nivel	10/10
Dos niveles	2/10
GAG urinaria (%reducción vs población normal)	
Semana 52	63%
Hepatomegalia	
Semana 52 (media de reducción vs basal)	25%
Esplenomegalia	
Semana 52 (media de reducción vs basal)	20%
Incremento en el peso y talla	
Crecimiento medio	5%
Aumento de peso medio	9%

Otras: mejoría en grado de flexión de articulaciones, número de episodios y duración de apnea, número y duración de episodios de hipoxemia.
 En todas ellas la respuesta es variable según los casos.

Problemas de diseño y/o comentarios:

Estudio no controlado. Muy pocos pacientes.
 Las variables evaluadas son subrogadas. La excreción urinaria de GAG se ha postulado como un indicador de la gravedad de la enfermedad.

ENSAYO 2.- Wraith 2004 (estudio pivotal) (45 pacientes)

Diseño Nº pacientes = 45
 Mayores de 5 años con enfermedad confirmada histológicamente, ser capaces de realizar espirometría y con capacidad vital forzada < 80% y un "walking test (6 min)" > 5 metros

- 82% Hurler-Scheie
- 18% Scheie
- 0% Hurler

Seguimiento = 26 semanas
 (extensión abierta hasta 18 meses; no publicada)
Randomizado, doble ciego
Tratamiento:

- 100 UI/Kg /semanal.
- Placebo

Resultados

Variables	Resultado Fármaco	Resultado Control	p
% FVC sobre normal (dif. Vs basal (mediana))	3.0	0.0	0.009
Walk test 6 min (dif. Vs basal en m.(mediana))	27.5	-11.0	NS
CHAQ/HAQ Disability Index	No varió	No varió	

Problemas de diseño y/o comentarios:

1. Las diferencias no salen estadísticamente significativas en la comparación directa. Los autores realizan posteriormente un análisis multivariante (ANCOVA) que sí es significativo en el que incluyen centro, sexo, situación basal, altura y volumen hepático.
2. Como los mismos autores dicen en la discusión, la American Thoracic Society considera clínicamente significativo un cambio del 11% en el FVC. El cambio medio y la mediana fueron de 4.9 (+8.7) y 3, es decir no se alcanzó ni la mitad de lo que esta sociedad considera como clínicamente significativo. Sin embargo, los autores midieron el número de pacientes que sobrepasaron este dintel del 11% y fueron más en el grupo de tratamiento, (41% vs 9% p=0.016)
3. CHAQ/HAQ Disability Index. Este índice es una suma de puntuación de 8 procesos relacionados con la vida diaria: comer, vestirse, etc., lo que podría ser un índice aproximado de la calidad de vida. Es precisamente el parámetro que no se modifica.





4. Evaluación local eficacia

Patterson MC, et al. ENSAYO CLINICO

- Diseño: EC randomizado, abierto para evaluar la seguridad y eficacia de Miglustat en pacientes mayores de 12 años con enfermedad de Niemann-Pick tipo C.
- Población: 29 pacientes se randomizaron 2:1 a recibir miglustat o tratamiento estándar sintomático durante 12 meses.
- Tratamiento:
 - Miglustat 200mg/8h
 - Tratamiento sintomático: farmacoterapia, terapia física, ocupacional, y demás aceptadas para estos pacientes y prescritas por su médico.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	Miglustat N= 20	Trat control N= 9	Diferencia media (SD)
Cambio en la velocidad de los movimientos sacádicos horizontales de los ojos (MSHO). En el mes 12	- 0 [431 (0 [221) ms/deg	+0 [074 (0 [291) ms/deg	- 0 [518 95% CI(- 1 [125 to 0 [089) p=0 [091. NO SIGNIFICATIVO

Un análisis a posteriori excluyendo los pacientes que tomaban benzodiazepinas, 5 en el caso de miglustat y 1 en el control sí da diferencias significativas.

LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS mostraron un descenso medio de la MSHO de:
- 0,465 (SD 0 - 127) ms/deg

OTRAS VARIABLES

1. Dificultad en la deglución. Hubo mejoría en la capacidad para deglución en el grupo de miglustat. En el grupo control o se mantuvo estable o empeoró. Las diferencias fueron significativas sólo en 1 de las 4 situaciones previstas, la de mayor dificultad (deglución galleta)
2. La mejora en la capacidad de deambulación fue casi significativa para miglustat, al igual que en el caso de la escala de funcionamiento mini-mental.

SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (85%), flatulencia (70%), pérdida de peso (65%), dolor abdominal (50%), dolor de cabeza (45%). En el grupo control la diarrea sucedió en el 44%, sin ningún caso de flatulencia, pérdida de peso o dolor abdominal.

Validez y utilidad prácticas

- La dosis es DOBLE de la empleada en otros trabajos y en la enfermedad de Gaucher.
- Las variables empleadas no dan idea clara sobre la mejoría global de los pacientes, respecto a su calidad de vida y supervivencia.
- El ensayo comparativo se realiza en niños muy mayores. Aunque el criterio de inclusión fue mayores de 12 años, la edad media de los 29 pacientes fue de 25.4 años (+ 9.8 años)
- La parte del estudio en niños menores de 12 años no fue randomizada, sino que se trata de una serie de casos con análisis pre- post.

Las variables empleadas no dan idea clara sobre la mejoría global de los pacientes, respecto a su calidad de vida y supervivencia

Ejemplo: Ensayo Miglustat en Niemann-Pick tipo C (del informe para CFT HV Rocío)

	n	Baseline (SD)	Last value (SD)	Change (SD)
Miglustat	20	2.4 (1.7)	2.6 (1.9)	0.2 (0.7)
Standard care	9	0.9 (1.1)	1.6 (1.7)	0.7 (0.9)

Scores range from 0 (fully active) to 9 (restricted to wheelchair). A lower score indicates better ambulation. Mean changes were in favour of miglustat group over the standard care group. Estimated treatment difference -0.715, (95% CI -1.438 to 0.007; p=0.052).

Table 3: Effects of miglustat on ambulatory index in patients aged 12 years or older

	n	Baseline	Last value	Change
Miglustat	19	22.8 (5.2)	24.0 (5.6)	1.2 (2.5)
Standard care	9	23.4 (4.9)	23.1 (5.7)	-0.3 (2.8)

Data are mean (SD). Higher score indicates better mental status; a total score of 24 or above is considered normal. p=0.165 for change.

Table 4: Effects of miglustat on mini-mental status examination (MMSE) scores in patients aged 12 years or older





4. Evaluación local eficacia

Características basales no homogéneas.

Perdidas seguimiento

D. Conclusions

This study does not support approval of MTP-PE for the treatment of newly diagnosed resectable high grade osteosarcoma following surgical resection in combination with multi-agent chemotherapy.

The 1962 Kefauver-Harris Amendments to the Food, Drug and Cosmetic Act require a manufacturer to provide “substantial evidence” of effectiveness from “adequate and well-controlled trials” before a new drug can be approved for commercial marketing. In general, this is interpreted as requiring the results of two adequate and well-controlled trials that meet their prespecified primary endpoint at $p < 0.05$. For marketing approval to be granted based on the results of a single randomized trial, the trial should be well designed, well conducted, internally consistent and provide sufficiently robust and statistically persuasive efficacy findings that a second trial would be ethically or practically impossible to perform.

The results from Study INT 1033 do not meet the threshold of singularly providing substantial evidence demonstrating that MTP-PE is effective for the requested indication. As detailed in section C.4, “Review Issues Regarding INT 0133: Efficacy”, the results on DFS were neither robust nor highly statistically significant. The analysis of OS, performed *post hoc* on data that were substantially incomplete due to inadequate follow-up for survival, is not persuasive.

FDA Briefing Document

May 9, 2007
Oncologic Drugs Advisory Committee

NDA 022092
Mifamurtide
(muramyl tripeptide phosphatidyl
ethanolamine, MTP-PE)
INT 0133 Cooperative Group Protocol
Immuno-Designed Molecules, Inc (IDM
Pharma, Inc.)

Division of Biologic Oncology Products
Office of Oncology Drug Products
Center for Drug Evaluation and Research, U.S.
U.S. Food and Drug Administration

La FDA no aprueba Mifamurtide en osteosarcoma no metastásico:
Falta de validez interna del EECC





4. Evaluación local eficacia

La FDA no aprueba Mifamurtide en osteosarcoma no metastásico: Falta de validez interna del EECC

- Para comparar la eficacia de la QT con MTP vs QT sin MTP, se realizó por un parte una comparación del Régimen A+ vs Régimen A, y por otra parte una comparación del Régimen B+ vs Régimen B, y posteriormente se llevó a cabo un análisis integrado de los resultados. Al comparar la eficacia de B+ vs B, se está realizando una comparación frente a un brazo que no es el control (A), y que además presenta peores resultados que éste.
- La randomización de los pacientes para recibir MTP o no se realizaba al entrar en el estudio, sin embargo la administración de ésta no tenía lugar hasta la fase de mantenimiento. Como consecuencia de esto, aproximadamente el 10% de los pacientes asignados a regímenes con MTP no entraron en la fase de mantenimiento y, por lo tanto, no recibieron MTP. El número de eventos de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global previos a la fase de mantenimiento no estaba balanceado entre los grupos con y sin MTP.
- Existe una censura informativa que afecta a la fiabilidad de los datos de supervivencia global (única variable de eficacia para la que se presentan resultados estadísticamente significativos). El 32 % de los pacientes del estudio tiene un seguimiento inadecuado de la supervivencia. Por otra parte, el número de pacientes con enfermedad oncológica activa en el último momento de contacto no estaba balanceado entre los grupos con y sin MTP. Dada la elevada probabilidad de muerte de estos pacientes, el seguimiento inadecuado de la supervivencia representa una forma de censura, que afecta a la fiabilidad de los resultados.
- Que existen ciertas limitaciones metodológicas que arrojan incertidumbre acerca de la fiabilidad de los resultados de supervivencia libre de eventos y de supervivencia global. Entre estas limitaciones se incluyen:
 - Administración retardada de MTP (posterior a la randomización).
 - Desequilibrio entre grupos en cuanto a respuesta histológica a QT neoadyuvante.
- Que el efecto atribuible a Mifamurtida sola es incierto, ya que aunque el test de interacción entre Ifosfamida y Mifamurtida realizado para supervivencia libre de enfermedad no fue significativo, sin embargo, se situaba muy cerca del umbral establecido para interacción.
- Que en el diseño inicial del ensayo no se contemplaba el análisis del Régimen A+ vs Régimen A y del Régimen B+ vs Régimen B, y que no se ha demostrado potencia para este análisis.

NICE

Dado que los resultados para la variable principal (supervivencia libre de eventos) no fueron ni robustos, ni estadísticamente significativos, y teniendo en cuenta que el análisis de supervivencia global se realizó sobre datos incompletos debido a un inadecuado seguimiento de la misma, la FDA decidió no autorizar la utilización de Mifamurtida en el tratamiento del osteosarcoma.





4. Evaluación local seguridad

Evaluación de la seguridad

- Efectos secundarios desconocidos en precomercialización
RAM más difíciles de descubrir en grupos reducidos de pacientes

Convulsión 1/ 1000

Difícil que aparezca en ensayo clínico 200-300

Aprobación de MH , aparecerán RAMs postcomercialización

- Trts crónicos: seguimientos cortos.
Ausencia de datos a largo plazo. (*Saproterina*)
- Programa de farmacovigilancia intensivo



EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD:

ENSAYO 1.- Kallis 2001 (10 pacientes): Resultados	
Reacción adversa	Resultado Fármaco
Urticaria	5/10
Angioedema	3/10
Hipoxemia	3/10





4. Evaluación local seguridad



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 December 2010
EMA/804365/2010
Press Office

Press release

Thelin (sitaxentan) to be withdrawn due to cases of unpredictable serious liver injury

Clinical trials are also to be stopped

The European Medicines Agency has been informed of Pfizer's decision to voluntarily withdraw Thelin from the market worldwide further to new information on two cases of fatal liver injury. Pfizer has also decided to discontinue all ongoing clinical trials.

Thelin, which contains the active substance sitaxentan, has been authorised in the European Union (EU) since 2006 for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Thelin has been known to be associated with liver toxicity and since its initial marketing authorisation has been contra-indicated in patients with mild to severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A-C) and elevated aminotransferases prior to initiation of treatment.

At this stage, patients taking Thelin or participating in Thelin studies are advised not to stop treatment and to consult their treating physician to review their treatment at their next scheduled appointment.

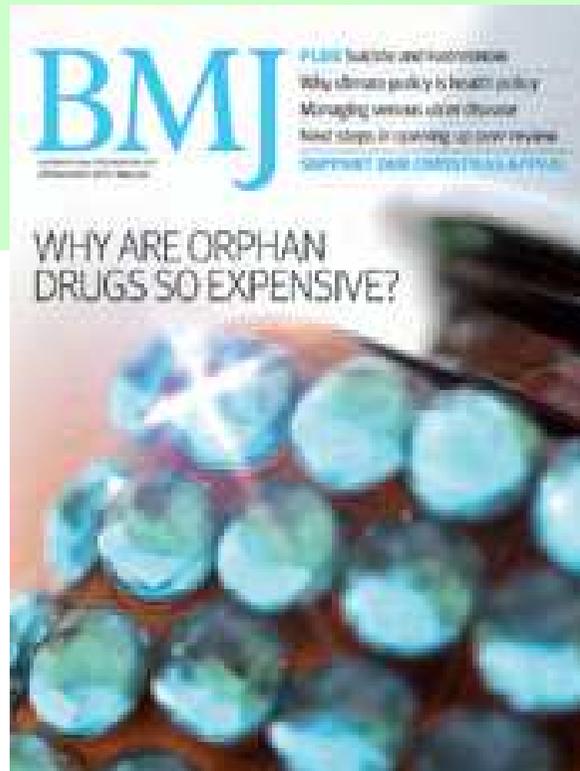
The Agency's scientific Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) will look at this issue during their plenary meeting on 13-16 December 2010 and will provide detailed advice for patients and prescribers.





4. Evaluación local fcoeconómica

- **Precios muy altos.** Elevado coste x tratamiento
- **Tratamientos crónicos**
- **Ratios coste/ efectividad y coste / utilidad habitualmente por encima de los umbrales considerados (30.000 L/QALY)**





4. Evaluación local fcoeconómica

7. AREA ECONOMICA

7.1-Coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Actualmente no existen otras alternativas para la adición a la quimioterapia adyuvante convencional en el tratamiento del osteosarcoma, por lo tanto no es posible realizar la comparación de costes del tratamiento con Mifamurtida frente a otras alternativas, tan sólo es posible calcular el coste incremental que supondría su adición al tratamiento estándar.

Tabla 3. Costes del tratamiento. Coste incremental.

	Medicamento
	Mifamurtida (MEPACT, vial de 4 mg)
Precio unitario (PVL+IVA)	3442,06 €
Posología	2 mg/m ² 2 veces en semana durante 12 semanas, posteriormente 1 vez en semana durante 24 semanas.
Coste tratamiento completo (calculado para una superficie corporal = 1.5 m ²)	165.218 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	165.218 €

7.2.-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Tabla 4. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Ref: Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MK et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26:633-638.

Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)*	Coste incremental	CEI (IC95%)
Supervivencia global a los 6 años	QT adyuvante convencional	12 (7 a 67)	165.218 €	1.982.616 € (1.156.526 € a 11.069.606 €)

* El NNT se ha calculado a partir del número de pacientes que continuarían con vida a los 6 años. Este dato se obtiene a partir de la probabilidad de supervivencia global a los 6 años, y del número total de pacientes de cada brazo.

Según los datos de eficacia del ensayo pivotal y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que continúe viviendo tras un punto de corte establecido a los 6 años desde el inicio del tratamiento, el coste adicional estimado es de 1.982.616 €, aunque también es compatible con un CEI de 1.156.526 € y 11.069.606 €.

6500eu

7.3.-Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital y coste estimado anual.

Tabla 5. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual.

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
15 a 20	165.218 €	2.478.270 € a 3.304.360 €

42

Ejemplo: Mifamurtide.
Evaluación económica
Informe de la CFT H.U.VRocío





4. Evaluación local económica

Situación de monopolio excepto :

- Formula magistral alternativa:

Acetato zinc 50 mg e/250

2.5 vs 340 e

Betaína anhidra e/180 g

7 vs 456 e

Sildenafil 20 mg e/90

12 vs 492 e

Talidomida 50 mg e/28

1.7 vs 338 e

Busulfan 60 mg iv

0.5 vs 263 e

Sacarasa

HUVR: 400.000 euros
ahorro 2010

Hospitals forced to use unlicensed medicines to save millions | Mail Online - Windows Internet Explorer

http://www.dailymail.co.uk/health/article-1315441/Hospitals-forced-use-unlicensed-medicines-save-millions.html

Anything's Possible. Keep Thinking. Visit InventNow.org

Find a Job | Dating | Wine | Our Papers | Feedback | My Stories Friday, Jan 14 2011 9PM 6°C 12AM 6°C 5-Day Forecast

MailOnline health

Home News Sport TV&Showbiz Femall Health Science&Tech Money Debate Coffee Break Property Motoring Travel

Health Home | Health Directory | Health Boards | Diets | MyDish Recipe Finder

Hospitals are forced to use unlicensed medicines to save millions

By DANIEL MARTIN
Last updated at 8:05 AM on 27th September 2010
Comments (12) Added to My Stories

NHS hospitals are prescribing unlicensed drugs because they cannot afford sky-high prices for 'branded' versions, it emerged last night.

They are refusing to pay for medicines that cost up to 35 times more than the unlicensed versions.

But doctors are concerned that they could be hit open to legal challenges from patients: if something goes wrong and some NHS trusts have already sought legal advice on the issue.

The problem has arisen because of a European rule change two years ago that allows drug companies to license cheap medical preparations that have been in use for years.

They then claim a huge price fall on their

¿Estás en forma?
Sexo:
Peso en kg:
Altura en cm:
Edad:
Calcula tu peso ideal

Rip-off: Some licensed drugs are up to 35 times more expensive

Feeling a bit bloated, Amy? Winehouse shows definite signs of over-indulgence
Amy more than enjoyed trip to Brazil

Britain's Got Talent judge Amanda Holden

Internet | Modo protegido: activado



4. Evaluación local fcoeconómica

- Equivalentes terapéuticos

Bosentan/ Ambrisentan
Imiglucerasa/ Velaglucerasa
Eltrombopag/Romiplostin

Ejemplo

Se acuerda:

- Incluir Eltrombopag y Romiplostim en la guía como categoría C-2, es decir, como equivalentes terapéuticos.

Ambos fármacos se autorizarían con las siguientes recomendaciones específicas:

Tratamiento de 3ª línea de pacientes con PTI esplenectomizados o con contraindicación a esplenectomía.

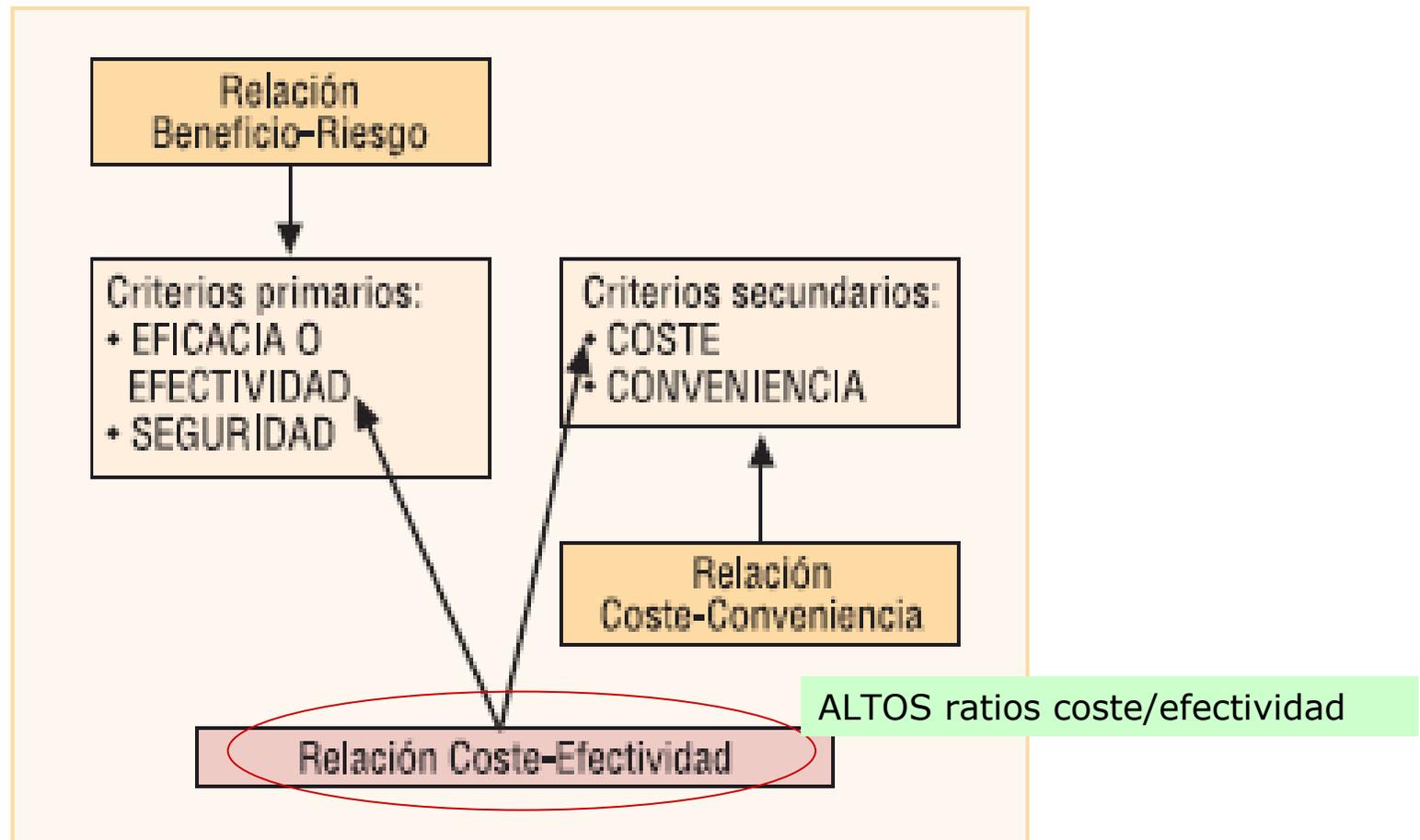
Se consideran líneas necesarias anteriores las siguientes: 1º línea: corticoides, IgG inespecíficas, inmunosupresores o ciclofosfamida; 2º línea: Rituximab.





4. Evaluación local. Posicionamiento

Criterios primarios y secundarios para el posicionamiento terapéutico





4. Evaluación local. Posicionamiento

POSICIÓN DEL FÁRMACO EN TERAPÉUTICA

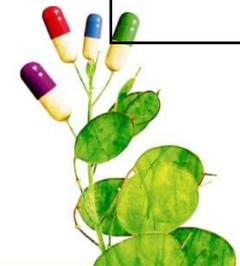
**Inclusión con
restricción**



**Identificar el lugar
en la terapéutica**

¿CÓMO?

Análisis de Subgrupos
Guías de Práctica Clínica





4. Evaluación local. Posicionamiento

Análisis de subgrupos

¿En qué pacientes se obtiene el máximo beneficio?

- **En base a diferente:**
 - **eficacia**
 - **seguridad: contraindicaciones, interacciones**
 - **coste-eficacia incremental**
 - **comodidad/adherencia**

Ejemplo: Miglustat en Niemann-Pick tipo C. Posicionamiento Informe CFT HUVR
Incluir el medicamento en la guía farmacoterapéutica con clasificación D de la guía GINF, es decir, con recomendaciones específicas:

Se tratarán pacientes con diagnóstico confirmado y manifestaciones neurológicas, preferentemente mayores de 12 años y que no alcancen una puntuación elevada en la escala de Iturriaga Modificada por Pineda. (De acuerdo con las recomendaciones del NP-C Guidelines Working Group, quedarán excluidos del tratamiento aquellos pacientes en situación paliativa o con demencia severa).



4. Evaluación local. Posicionamiento

Análisis de subgrupos : PRECAUCIONES

- El análisis de subgrupos debe estar previsto en el diseño del ensayo desde el principio
- Los análisis de subgrupos “post hoc” pueden llevar a conclusiones erróneas:
 - **Pérdida de potencia para detectar diferencias**
 - **Características de los pacientes dentro del subgrupo no homogéneas (aleatorización no estratificada)**

• *J Bautista*

Nº pequeño pacientes, no potencia estadística





4. Evaluación local. Posicionamiento

Resolución de Armonización

MEDICAMENTOS DE ESPECIAL IMPACTO SANITARIO, SOCIAL Y/O ECONÓMICO



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Resolución: SC 0369/09 de 7 de agosto de 2009 R. SC: 0369 /09 (07-08)

Asunto: **Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros de Servicio Andaluz de Salud.**

Origen: DIRECCIÓN GERENCIA

Ámbito de Aplicación: Hospitales del SAS
 Distritos Sanitarios
 Áreas de Gestión Sanitaria
 Centros de Transfusión Sanguíneas



Comunidades autónomas. Andalucía



4. Evaluación local. Posicionamiento

La Dirección Gerencia del SAS, de oficio o a propuesta de las Comisiones de URM de hospitales, profesionales sanitarios, etc., decidirá qué medicamentos, por su especial impacto sanitario, social y/o económico, requieren que el análisis comparativo de su eficacia, seguridad y eficiencia frente a las alternativas disponibles se realice de forma unificada y se establezcan criterios homogéneos para su selección y utilización en todos los hospitales del SAS, garantizando así la igualdad en el acceso a dichos medicamentos.

Se constituye la COMISIÓN ASESORA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LOS CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ESPECIAL IMPACTO SANITARIO, SOCIAL Y/O ECONÓMICO EN LOS HOSPITALES DEL SAS como órgano interno de asesoramiento de la Dirección Gerencia del SAS.

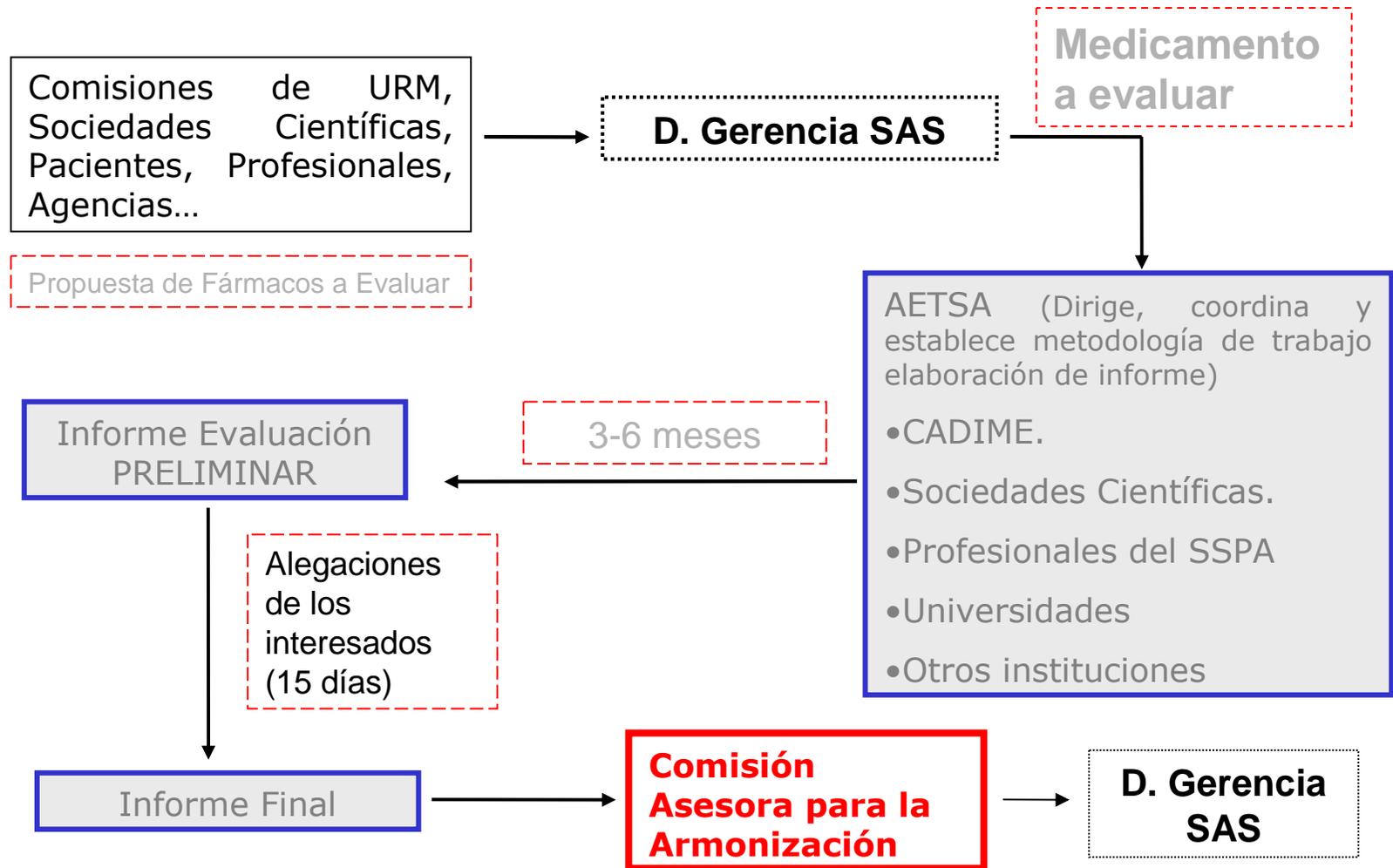
Su función es estudiar y proponer las medidas a adoptar en relación al acceso y utilización de los medicamentos definidos en el punto anterior, teniendo en cuenta las conclusiones de los informes de evaluación correspondientes.





4. Evaluación local. Posicionamiento

Esquema General



4. Evaluación local. Posicionamiento

AETSA 2010

Eculizumab (Soliris®)

Informe de evaluación del medicamento

ECULIZUMAB

(SOLIRIS®)

Hemoglobinuria paroxística nocturna



Sevilla, abril 2010



Av. de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

J2

Que se considera un Tratamiento de Alta

Complejidad?:

- Terapias farmacològiques para enfermedades minoritarias.
- Farmacos autoritzados per EMEA :
 "Conditional approval" o "Exceptional circumstances"
- Farmacos Gestión de riesgos con un adicional de minimización de riesgos
- Medicamentos de terapia avanzada: terapia génica, tisular etc.
- Otros tratamientos farmacológicos innovadores

Comunidades autónomas. Cataluña

Programa de Evaluación,
Seguimiento
y Financiación de Tratamientos
Farmacológicos de Alta
Complejidad (PASFTAC)

Principio activo	Indicación evaluada	Informe CAMUH	Decisión CATFAC
Eculizumab (O)	Hemoglobinúria Paroxismal Nocturna	✓ (AATRM)	(Grup experts)
Miglustat (O,E)	Niemann-Pick tipus C	✓ (AATRM)	(Grup experts)
Azacitidina (O)	Sd. mielodisplàsic	✓	
Idursulfasa (O,E)	Sd. Hunter	✓	
Laronidasa (O, E)	Sd. Hurler	✓	
Trabectedina (O, E)	Sarcoma avançat	Pendent maig	
Ambrisentan (O)	HT pulmonar	Pendent maig	
Lapatinib (C)	Càncer mama metastàsic	Pendent maig	
Galsulfasa (O, E)	Mucopolisacaridosi VI	Pendent maig	

Principio activo	Indicación evaluada
Etrombopag (O)	Trombocitopènia púrpura immune
Amifampridina (O,E)	Sd. Miastènic Lambert-Eaton
Plerixafor (O)	Mobilització cèl. hematopoètiques pre-transplant MO
Romiplostim (O)	Trombocitopènia púrpura immune
Aztreonam (O, AC)	Infecció pulmonar crònica per Pseudomonas aeruginosa en pacients amb fibrosi quística
Everolimus (O)	Carcinoma avançat en cèl renals
Tolvaptan (O)	Hiponatrèmia secundària a síndrome de secreció inapropiada d'hormona anti-diürètica.
Oftamumab (O, AC)	Leucèmia linfofítica crònica refractària a fludarabina i alemtuzumab
Trabectedina (O)	Nova indicació: càncer ovari
Lapatinib (AC)	Nova indicació: C. mama sobreexpressin HER2 en comb amb inhibidor d'aromatasa . No tto previ amb trastuzumab o inhibidor d'aromatasa
Pazopanib (O, AC)	Carcinoma avançat de cèl renals i amb tto previa amb citoquina - 1a línia, via oral



4. Evaluación local. Seguimiento

Seguimiento

- Autorización temporal con presentación informe de seguimiento
- Seguimiento de variables con relevancia clínica y de calidad de vida
- Establecer criterios de retirada(lo más objetivables posibles)
- "Ultrahuerfanos" autorizar en CFT cada caso

Ejemplo: Miglustat en Niemann-Pick tipo C. Criterios de retirada.

Informe CFT HUVR: **PROPUESTA**

Incluir el medicamento en la guía farmacoterapéutica con clasificación D de la guía GINF, es decir, con recomendaciones específicas: *Se tratarán pacientes con diagnóstico confirmado y manifestaciones neurológicas, preferentemente mayores de 12 años y que no alcancen una puntuación elevada en la escala de Iturriaga Modificada por Pineda. (De acuerdo con las recomendaciones del NP-C Guidelines Working Group, quedarán excluidos del tratamiento aquellos pacientes en situación paliativa o con demencia severa).*

De acuerdo con la misma GPC, se realizará un **seguimiento semestral de la eficacia del tratamiento, suspendiendo este en el momento que haya empeoramiento severo de los síntomas neurológicos.**

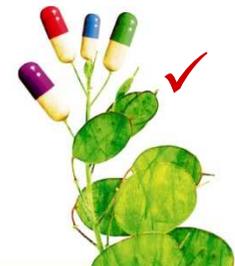




Propuestas para mejorar



- ✓ Evaluación y posicionamiento mediante procedimiento centralizado
(equidad-aspectos emocionales ante casos concretos)
- ✓ Seguimiento de variables con relevancia clínica
- ✓ Establecer criterios de retirada
- ✓ Programas de Farmacovigilancia intensiva
- ✓ Formulación magistral-equivalencia terapéutica
- ✓ Fijación de precios de los huérfanos





➤ Mejora de los **resultados en salud** a partir del uso racional de los **medicamentos huérfanos**, en un marco que contribuya a la **sostenibilidad del sistema sanitario**, que garantice la **equidad** en el acceso a estos ttos. en el seno del sistema sanitario publico y que **coadyuve a la innovación**

