



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“COMPARACIÓN DE LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN
MÉXICO Y LA UNIÓN EUROPEA”**

AMPLIACIÓN Y PROFUNDIZACIÓN DEL CONOCIMIENTO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

JESICA MARTÍNEZ URIBE

ASESOR:

Q.F.B. RAFAEL HERNÁNDEZ MEDINA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	5
Objetivos generales.....	5
Objetivos particulares	5
GENERALIDADES.....	4
Enfermedades raras	6
Designación de enfermedades raras en México	7
Definición de medicamentos huérfanos	8
Mercado internacional de medicamentos huérfanos.....	9
Regulación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea	10
Regulación y políticas en la Unión Europea para enfermedades raras	10
Marco general del Sistema Europeo de Regulación de Medicamentos	11
Regulación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea	12
Solicitud de designación huérfana	13
Incentivos	14
Asistencia de Protocolo	14
Autorización centralizada	16
Exclusividad de mercado.....	16
Subsidios	16
Reducciones de tarifas.....	17
Incentivos para PYME	17
Autorización de comercialización de un medicamento huérfano en la UE	17
Medicamentos similares	20
Trámites adicionales que se pueden realizar.....	21
Transferencia de la designación huérfana a otro patrocinador	21
Cambio en el nombre y/o dirección del patrocinador.....	22
Enmienda de una designación existente	22
Acceso a los medicamentos huérfanos en la UE.....	23

Marco regulatorio de medicamentos en México.....	27
Regulación de medicamentos huérfanos en México.....	27
Solicitud de medicamento huérfano.....	28
Farmacovigilancia de medicamentos huérfanos	31
Renovación de reconocimiento de medicamentos huérfanos	32
Modificaciones a las condiciones de reconocimiento de producto huérfano.....	32
Publicidad de medicamentos huérfanos.....	33
Accesibilidad de medicamentos huérfanos en México.....	33
DISCUSIÓN	34
Comparación en la autorización de comercialización de medicamentos huérfanos.....	34
Medicamentos huérfanos autorizados en México y la UE.....	35
Funcionalidad del sistema de incentivos.....	39
Acceso a medicamentos huérfanos en México y la UE.....	41
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS.....	44

ABREVIATURAS

UE	Unión Europea
CE	Comisión Europea
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
COFEPRIS	Comisión Nacional para la Protección contra Riesgos Sanitarios
OMS	Organización Mundial de la Salud
LGS	Ley General de Salud
CNPSS	Comisión Nacional de Protección Social en Salud
FEDER	Federación Española de Enfermedades Raras
EURORDIS	Organización Europea de Enfermedades Raras
FEMEXER	Federación Mexicana de Enfermedades Raras
CAERSER	Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
EEE	Espacio Económico Europeo
DCI	Denominación Común Internacional
FDA	por sus siglas en inglés: Food and Drugs Administration
PSA	Asesoramiento científico en paralelo (por sus siglas en inglés <i>parallel scientific advice</i>)
SmPC	resumen de las características de producto
IRDiRC	Consortio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras
COMP	Comité de Medicamentos Huérfanos
CAT	Comité de Terapias Avanzadas
MHLW	Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar
HTA	Evaluación de Tecnología de Salud
CBPF	Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación

INTRODUCCIÓN /RESUMEN

Los medicamentos huérfanos están destinados a tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades raras.¹ En la Unión Europea (UE) se define como enfermedad rara aquella que tiene una prevalencia inferior a 50 casos por 100 000 habitantes (1:2000)², mientras que en México se considera enfermedad rara aquella que tiene una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 000 habitantes³ (1:2000). No obstante, una enfermedad rara no solo se define en función de su baja prevalencia sino también por su relevancia clínica. En este sentido, debe tratarse de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una discapacidad crónica o grave, o pueda implicar una merma notable de la calidad de vida del paciente.²

Se ha estimado que menos de uno de cada diez pacientes con enfermedades raras reciben tratamiento específico para la enfermedad. Esto puede deberse a que el desarrollo de medicamentos huérfanos no siempre es rentable para la industria farmacéutica, ya que el número de pacientes es bajo y los costos de desarrollo son elevados. Para alentar el desarrollo y la implementación de medicamentos huérfanos en Europa, la UE ha ofrecido, a través del Reglamento de Huérfanos, a las compañías farmacéuticas la oportunidad de solicitar la condición de huérfana para los productos en desarrollo.¹

En Europa, el Parlamento y Consejo Europeo adoptaron el reglamento (CE) N° 141/2000 sobre medicamentos huérfanos en 1999 y la Comisión Europea el Reglamento (CE) N° 847/2000 el 27 de abril del 2000,^{4,5} lo cual implica un registro centralizado obligatorio para todos los países de la Unión, a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aunque no todos los medicamentos autorizados en la EMA están efectivamente comercializados en cada uno de los Estados Miembros de la Unión Europea.^{2,5}

Respecto al panorama en México, en el 2005 se comenzó con la consulta técnica de “medicamento huérfano”, en el 2008 se agregó en la 8va edición de la FEUM el concepto de medicamento huérfano, en el 2010 un acuerdo industria-COFEPRIS: Requisitos de asignación de medicamento Huérfano, en el 2012 se incluyó la definición de medicamento huérfano en la Ley General de Salud y en la actualidad se otorga el reconocimiento de medicamento huérfano.⁶

La regulación de medicamentos huérfanos en México es muy joven en comparación con la regulación en la Unión Europea. La prevalencia en ambas regulaciones es la misma (5:10000 habitantes) y la aprobación es rápida, sin embargo, existen algunas diferencias importantes, por ejemplo: en la UE la exclusividad es de 10 años mientras que en México no hay; otro tema importante es que en la UE existe subsidio como incentivo hacia las industrias farmacéuticas mientras que en México no existe incentivo alguno.^{1,6}

En este trabajo escrito se pretende analizar el marco regulatorio de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea y en México para poder hacer una comparación entre ambas regulaciones y así identificar áreas de oportunidad en México, debido a que la Unión Europea tiene más años de experiencia en materia de regulación de medicamentos huérfanos.

Objetivo general

Realizar una comparación entre el marco regulatorio de los medicamentos huérfanos en México y la Unión Europea para identificar oportunidades de mejora en nuestra regulación local.

Objetivos particulares

- Conocer el marco regulatorio de medicamentos huérfanos en la UE.
- Entender y explicar el proceso que ocurre a un medicamento huérfano en la UE.
- Identificar las ventajas y desventajas que tiene el uso de incentivos en la UE.
- Identificar de manera general el proceso regulatorio de aprobación de producto huérfano en México.
- Comparar la regulación de medicamentos huérfanos en la UE con lo que existe regulatoriamente en México.
- Identificar áreas de mejora en México de acuerdo a la comparación y proporcionar sugerencias para poder robustecer la regulación mexicana en materia de medicamentos huérfanos.

GENERALIDADES

Enfermedades raras

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define enfermedad rara o de baja prevalencia, como «toda condición patológica que afecte de 650 a 1 000 personas por millón de habitantes». Sin embargo, la legislación de cada país establece este límite de una forma variable.

En México, el artículo 224 Bis de la Ley General de Salud (LGS) define una enfermedad rara como:

“[...] enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 000 habitantes.”³

La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), al igual que la LGS mexicana, las define como aquellas enfermedades que afectan a menos de 5 de cada 10 000 habitantes.⁷

La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) describe una enfermedad rara o huérfana como aquellas que se presentan en un pequeño porcentaje de la población y en el caso de Europa, afectan a 1 de cada 2 000 ciudadanos. La mayoría de las enfermedades raras son genéticas y están presentes en toda la vida de una persona, incluso si los síntomas no aparecen inmediatamente.⁸

Como se puede observar, la manera de expresar la prevalencia de una enfermedad rara cambia de una región del mundo a otra, aunque siempre es similar y muy baja.

De acuerdo a la Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER), el estatus de enfermedad rara puede variar con el tiempo y depende del área geográfica considerada. Por ejemplo, el SIDA pasó de ser una enfermedad rara a ser una enfermedad cada vez más frecuente en algunas poblaciones; existen enfermedades genéticas o virales que dependiendo de la región pueden ser raras o frecuentes como es el caso de la lepra, la cual es una enfermedad rara en Francia, pero es común en África Central.⁷

Se estima que existen más de 7 000 enfermedades raras que afectan globalmente al 7 % de la población, donde sólo aproximadamente el 10 % cuenta con respaldo científico y cada semana se describen cinco enfermedades raras nuevas en la literatura médica.^{7, 9, 10}

A continuación, se enlistan algunas de las características generales de las enfermedades raras:

- A menudo son crónicas, progresivas, degenerativas y potencialmente mortales.
- Son incapacitantes: la calidad de vida de los pacientes a menudo se ve comprometida por la falta o pérdida de autonomía.
- Alto nivel de dolor y sufrimiento para el paciente y su familia.
- No existe cura efectiva existente
- Existen entre 6,000 y 8,000 enfermedades raras
- El 75% de las enfermedades raras afectan a los niños.
- El 30% de los pacientes con enfermedades raras mueren antes de los 5 años.
- El 80% de las enfermedades raras han identificado orígenes genéticos.
- Los síntomas relativamente comunes pueden ocultar enfermedades raras subyacentes, lo que lleva a un diagnóstico erróneo.¹¹

Desde 2008, a partir del impulso de EURORDIS, el último día de febrero se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Raras. Como dato curioso, la primera conmemoración se realizó en un 29 de febrero, por ser el “Día más raro del año”.⁸

Orpha.net es el referente más importante para la comunidad internacional de enfermedades raras y fue creada en 1997 por expertos en enfermedades raras y la abogada Ségolène Aymé, con el objetivo de establecer una base de datos de acceso gratuito sobre enfermedades raras y los medicamentos para tratarlas. En un informe que publicó Orpha.net (junio 2018) sobre prevalencia de enfermedades raras en Europa, se recopilan datos de unas 660 enfermedades raras. Según este informe, las diez enfermedades raras con una mayor prevalencia (más de nuevos 46 casos al año por 100.000 habitantes) son: ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes, lupus eritematoso cutáneo, obesidad por déficit del receptor de melanocortina-4, persistencia del conducto arterioso, síndrome de Noonan, síndrome de poliposis hiperplásico, esofagitis eosinofílica, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello (útero) y tumor testicular germinal seminomatoso.¹⁰

En México, el Consejo de Salubridad General publicó en el 2018 la última Lista Actualizada de las enfermedades que se han determinado como raras en México, donde únicamente se encuentran 20 enfermedades catalogadas como raras, las cuales son: Mucopolisacaridosis I Hurler, II Hunter, IV Morqui y VI Maroteaux-Lamy; Enfermedad de Gaucher tipo I, II y III; Enfermedad de Fabry, Enfermedad de Pompe, Síndrome de Turner, Espina Bífida, Fibrosis quística, Hemofilia, Histiocitosis, Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Galactosemia, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Deficiencia de G6PD Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa y Homocistinuria.¹²

Designación de enfermedades raras en México

En el 2017, se publicó un Acuerdo de creación de la Comisión para análisis, evaluación, registro y seguimiento de las enfermedades raras. Dicha Comisión está conformada por un Secretario de Consejo, 2 representantes de la Secretaría de Salud (el titular de la COFEPRIS y el de la CNPSS), un representante de la Secretaría de Defensa Nacional, Secretaría de Marina, IMSS, ISSSTE y PEMEX; además un secretario técnico y otros integrantes designados.¹³ En el reglamento interior de la Comisión, se indica que deben establecer el procedimiento y los criterios para proponer al Consejo, la definición y registro de las Enfermedades Raras (ER), así como exclusión de las que estén definidas; analizar y evaluar las solicitudes de ER presentadas para su aprobación por los Comités Técnicos, tener contacto constante con la COFEPRIS, de tal manera que siempre cuenten con información respecto a medicamentos que estén relacionados con una enfermedad en proceso de Evaluación; informar a COFEPRIS sobre nuevas ER definidas; solicitar datos epidemiológicos relacionados con enfermedades raras o sujetas a evaluación; solicitar información a instituciones de salud que estén tratando pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad definida como rara o sujeta a evaluación; elaborar y administrar un registro sobre enfermedades raras; integrar Comités Técnicos para el tema; dar seguimiento a la incidencia, prevalencia e información relacionada con las Enfermedades. Además, la Comisión sesionará al menos dos veces al año.¹⁴

El Consejo de Salubridad General elaboró unos lineamientos para solicitud definición de enfermedad rara, así como el proceso de exclusión de una enfermedad rara previamente designada. Básicamente la solicitud se presenta mediante escrito libre a la Comisión para el

Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras (CAERSER), donde se anexen datos del solicitante, comité técnico al que corresponde la enfermedad rara, nombre de la enfermedad rara conforme a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), incidencia y prevalencia de la enfermedad, descripción, historia natural de la enfermedad, etiología, diagnóstico, cuadro clínico, tratamiento, comorbilidades asociadas, evolución, pronóstico, esperanza de vida de los pacientes que la padecen, análisis de impacto económico y social de la enfermedad, especialidades médicas así como instituciones públicas y privadas que brindan alguna atención a los pacientes que padecen la enfermedad. En el caso de que se quiera excluir una enfermedad previamente denominada como rara, se debe presentar escrito libre a la CAERSER donde se anexe el nombre de la enfermedad de acuerdo a clasificación CIE-10, el motivo de la exclusión y sustento con análisis clínicos y epidemiológicos.^{14, 15}

Definición de medicamentos huérfanos

En México, el artículo 224 Bis de la LGS además de definir una enfermedad rara, también define a un medicamento huérfano como:

“[...] los medicamentos que estén destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes.”³

El artículo 3 del Reglamento (CE) No 141/2000 del parlamento europeo y del consejo, establece los siguientes criterios para declarar a un medicamento como huérfano:

“[...] Un medicamento será declarado medicamento huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

- a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria y
- b) que no existe ningún método satisfactorio autorizado en la Comunidad, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.”¹⁶

El concepto de medicamento huérfano engloba más aspectos y es más amplio en la Unión Europea que en México. De hecho, se pueden distinguir tres casos principales. Orphanet explica que pueden ser productos dirigidos a tratar enfermedades raras (que, para fines prácticos, es la definición que se cubre también en la LGS de Mexicana), pueden ser productos retirados del mercado por razones terapéuticas o económicas o pueden ser productos que no han sido

desarrollados ya sea porque su proceso de investigación no permite que se patenten o porque afecta a mercados importantes insolventes.¹⁷

Entonces, un medicamento huérfano es aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado, esto evidentemente por la baja prevalencia de las enfermedades que tratan estos medicamentos.

Mercado internacional de medicamentos huérfanos

Crecimiento anual de medicamentos huérfanos recetados a nivel mundial en los ingresos del 2011 al 2024

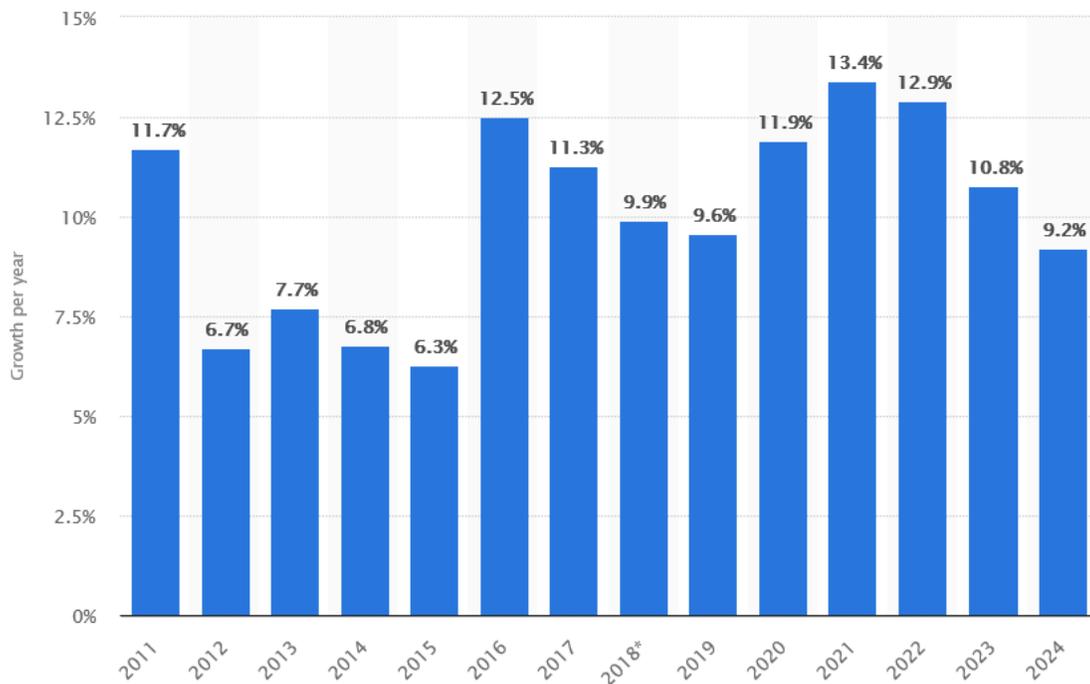


Figura 1. Esta estadística muestra el crecimiento anual de los ingresos mundiales generados por los medicamentos huérfanos prescritos de 2011 a 2024. Durante 2017, los ingresos por medicamentos huérfanos aumentaron un 11.3 %. Los medicamentos huérfanos se utilizan para apuntar a enfermedades raras o a los desórdenes, que en los Estados Unidos de América se definen como menos de 200.000 pacientes. El desarrollo de medicamentos huérfanos se incentiva actualmente en los Estados Unidos de América a través de la ley de medicamentos huérfanos de 1983.¹⁸

Fuente: <https://www.statista.com/statistics/373350/growth-per-year-of-global-orphan-prescription-drug-revenues/>

Precio de lista anual de los diez medicamentos más caros del mundo a partir de 2017

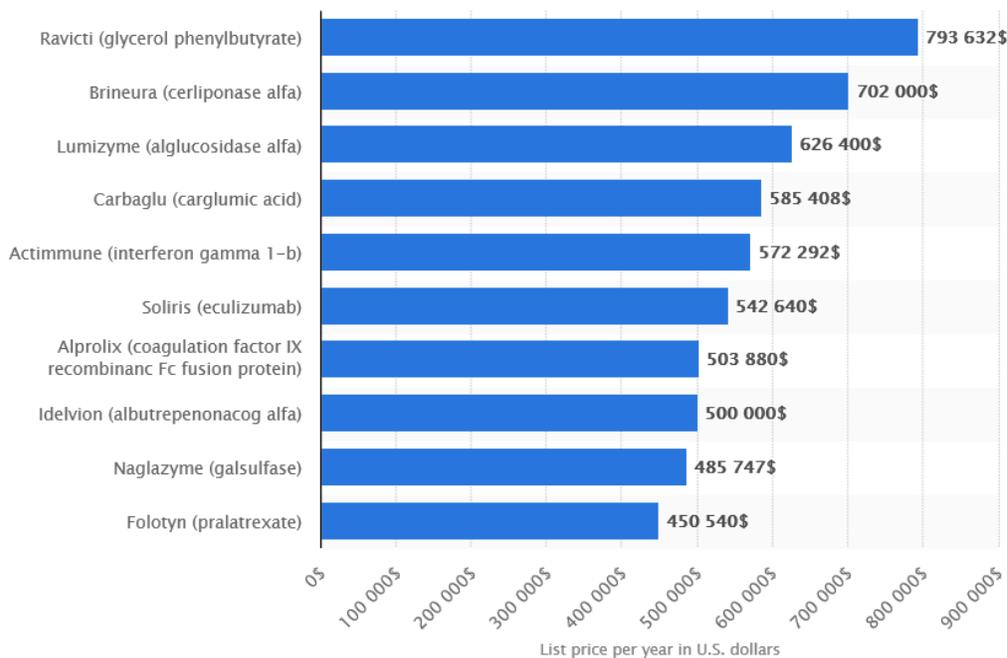


Figura 2. Esta estadística muestra el costo de los diez medicamentos más caros del mundo a partir de 2017. Según los datos, los medicamentos huérfanos para enfermedades raras constituyen los diez medicamentos más caros del mundo en 2017. El medicamento número uno más caro fue el Ravicti o el fenilbutirato de glicerol. Con un precio de lista de más de 793 mil dólares al año. Ravicti se utiliza en el tratamiento a largo plazo de los trastornos del ciclo de la urea.¹⁸

Fuente: <https://www.statista.com/statistics/765652/ten-most-expensive-drugs-and-their-list-price/>

La quinta edición del Informe de Medicamentos Huérfanos de EvaluatePharma, el cual fue publicado en el 2018, reúne análisis para proporcionar una visión global, desde los mercados financieros del mundo, hasta el desempeño esperado del mercado de medicamentos huérfanos desde ahora hasta 2024.¹⁸

Según el informe de este año, las ventas de medicamentos huérfanos aumentarán en un 11% al año hasta 2024, llegando a alcanzar los \$ 262 mil millones, lo que se compara con un crecimiento del 6.4 % para el mercado farmacéutico general en el mismo período.¹⁸

Regulación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea

Regulación y políticas en la Unión Europea para Enfermedades raras

- EU Regulation on Orphan Medicinal Products (1999)
- EU Regulation on Paediatric Drugs (2006)
- Programme of Community Action in the Field of Public Health (2007-2013)
- EU 7th Framework Programme for Research (2007-2013)

Marco general del Sistema Europeo de Regulación de Medicamentos

El sistema europeo de regulación de medicamentos está basado en una red con tres principales directrices que funcionan como engranes, ya que estos comparten conocimientos y se apoyan mutuamente de forma que disponen de los mejores conocimientos científicos posibles para la regulación.

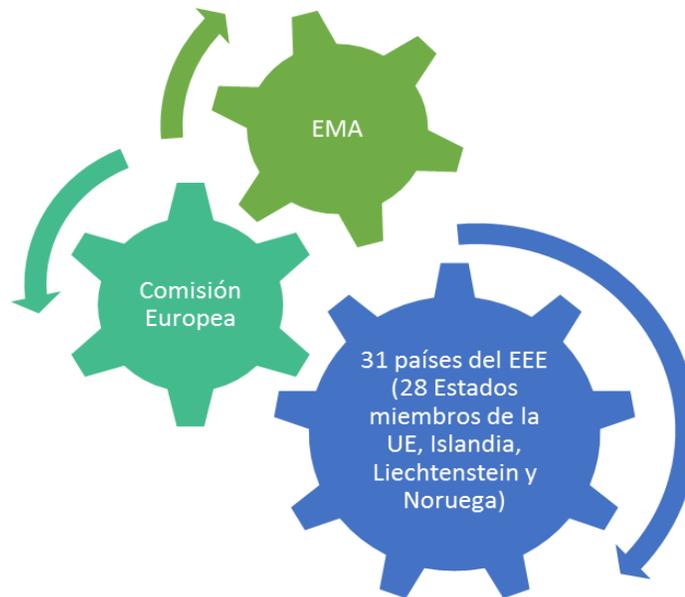


Figura 3. Directrices principales del sistema europeo de regulación de medicamentos.

Existen diferentes vías para la autorización de comercialización de un medicamento en la Unión Europea, las cuales son las siguientes:

Procedimiento centralizado: las farmacéuticas presentan una solicitud de comercialización a la EMA, después el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia realiza una evaluación científica de la solicitud emitiendo una recomendación a la Comisión Europea acerca de la autorización para que la solicitud proceda o no. Posteriormente, si la Comisión Europea lo aprueba, la nueva autorización de comercialización es válida en todos los Estados miembros de la UE (Nota: este tipo de procedimiento es obligatorio para medicamentos innovadores, sobre todo los que tratan enfermedades raras).¹⁹

Procedimiento descentralizado: las empresas pueden solicitar la autorización simultánea de comercialización de un medicamento en varios Estados miembros de la UE si no entra en el procedimiento centralizado.¹⁹

Procedimiento de reconocimiento mutuo: las empresas que ya tienen un medicamento autorizado en algún Estado miembro de la UE, pueden solicitar que se les reconozca en otros Estados miembros de la UE, utilizando la información científica previamente evaluada.¹⁹

El Sistema Europeo de Regulación de Medicamentos abarca aspectos desde la autorización de comercialización, la fijación de precios y reembolsos, autorización y supervisión de fabricantes, farmacovigilancia, ensayos clínicos y otros puntos importantes, sin embargo, para fines del

presente trabajo nos concentraremos en la etapa de la autorización de comercialización de medicamentos.

Regulación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea

En el año 2000, se publica el REGLAMENTO (CE) No 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. El objetivo de este reglamento fue establecer un procedimiento comunitario para declarar ciertos medicamentos como huérfanos; asimismo, se buscó establecer incentivos para fomentar la investigación, desarrollo y comercialización de estos medicamentos.¹⁶

La tabla 1 menciona los aspectos más importantes de este reglamento.

Concepto/Figura nueva	Puntos relevantes
Criterios para la declaración de un medicamento como huérfano	Prevalencia de la enfermedad a tratar no mayor a 5 por cada 10,000 habitantes. Inclusive si se supera la anterior prevalencia, pueden gozar de incentivos los medicamentos que traten una afección que ponga en peligro la vida o conlleve invalidez grave, o de una afección grave y crónica.
Comité de medicamentos huérfanos	❖ Se encarga de: aconsejar y asistir a la Comisión, así como de evaluar las solicitudes de medicamentos huérfanos. Composición del Comité: ❖ Un miembro nombrado por cada Estado miembro. ❖ Miembros nombrados por la Comisión: tres miembros que representen a las asociaciones de pacientes y otros tres con recomendación previa de la Agencia. ❖ Un presidente Cada 3 años se vuelve a elegir el comité (puede renovarse).
Obtención de declaración de medicamento huérfano	El promotor/interesado debe presentar una solicitud con lo siguiente: ❖ Datos permanentes del solicitante. ❖ Principios activos del medicamento. ❖ Indicación terapéutica propuesta. ❖ Justificación de que se cumplen los criterios mencionados en el primer rubro de la presente tabla, así como descripción del estado de desarrollo.
Resolución	El Comité llegará a un consenso para emitir el dictamen. Se debe tomar una decisión en un plazo de 30 días a partir de la recepción del dictamen emitido por el Comité. La Agencia comunicará esto al promotor de inmediato. El medicamento declarado Huérfano se inscribirá en el Registro comunitario de medicamentos Huérfanos.

Trámites adicionales	El promotor debe presentar cada año a la Agencia un informe sobre el estado de desarrollo del medicamento declarado Huérfano. Para hacer un cambio de titular del medicamento declarado como Huérfano, se debe hacer una solicitud específica a la Agencia.
Incentivos	Exclusividad comercial de diez años, asistencia en la elaboración de protocolos, acceso al procedimiento centralizado de autorización de la comercialización, entre otros.

Tabla 1. Información obtenida del No 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo.¹⁶

Solicitud de designación huérfana

La EMA es responsable de revisar las solicitudes de los patrocinadores para la designación de huérfanos, de tal manera que estos productos deben cumplir con los criterios mencionados anteriormente (tratamiento de enfermedades raras, prevalencia de 5 por cada 10,000 habitantes).²⁰

Las solicitudes de designación de huérfanos son examinadas por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA, utilizando la red de expertos que el Comité ha creado. El proceso de evaluación demora un máximo de 90 días desde la validación y es completamente gratuito.²⁰

Desde el mes de septiembre del 2018, todas las solicitudes de los patrocinadores se realizan en línea mediante una plataforma denominada IRIS, con lo cual se reduce el tiempo de preparación y envío de solicitudes, además de que el patrocinador puede ver desde cualquier dispositivo electrónico el estatus de su solicitud.²⁰

Como parte de la solicitud, se tienen dos opciones. La primera opción es enviar directamente una solicitud a la EMA a través del sistema IRIS. La segunda opción es que previo a la solicitud, se solicite una reunión/teleconferencia al menos dos meses antes de la presentación que se tiene prevista en el sistema IRIS; para esta reunión, el patrocinador debe presentar un borrador de la solicitud para las discusiones previas que se planean tener. Es recomendable siempre tener las discusiones previas en lugar de únicamente solicitar la designación huérfana directamente en IRIS ya que todo el proceso de evaluación es de 90 días que no se pueden mover y siempre estas discusiones ayudan a resolver dudas y plantear aspectos importantes no considerados previamente.²⁰

Como tal, para la solicitud de designación de medicamento huérfano, existen diversas guías, formularios y documentos que ayudan a que el patrocinador presente la solicitud lo más completa y concisa posible. A continuación, se explican algunos puntos generales que se deben considerar en esta solicitud:

Información del medicamento: lo mínimo que se debe contener es el nombre DCI de la sustancia activa, contacto del patrocinador, fabricantes, los detalles de la condición, la indicación huérfana que se propone, plausibilidad médica (aceptabilidad, validez médica), justificación de la naturaleza grave de la enfermedad (mortal o debilitante), prevalencia de la condición, prevalencia de la afección o enfermedad huérfana en la UE, prevalencia e incidencia de la afección en la UE, potencial de retorno de la inversión, subvenciones e incentivos fiscales, costos pasados y futuros, costos de producción y comercialización, ingresos esperados, certificación por un contador

registrado, descripción de la etapa de desarrollo, resumen del desarrollo del producto, detalles del estado regulatorio actual y el historial de comercialización en la UE y países no pertenecientes a la UE. En caso de que aplique: otros métodos para el diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección, detalles de cualquier método de diagnóstico, prevención o tratamiento existente, justificación de por qué otros métodos no son satisfactorios y justificación de un beneficio significativo.²¹

Se le asignan dos coordinadores a cada aplicación de designación huérfana: un administrador científico de la EMA y un miembro del Comité de Medicamentos Huérfanos.

Existen algunos medicamentos que se consideran como medicamentos de terapias avanzadas, los cuales son aquellos clasificados como terapias génicas, terapia de células somáticas o productos de ingeniería tisular. En el caso de este tipo de medicamentos que además se puedan designar como huérfanos, es necesario que se solicite por separado al Comité de Terapias Avanzadas (CAT).²¹

La EMA impulsa la solicitud simultánea para designación de medicamentos huérfanos con otras agencias regulatorias internacionales, como lo son la FDA de Estados Unidos y MHLW de Japón.²⁰

Como se mencionó anteriormente, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) en la EMA, es responsable del examen científico de las solicitudes de aprobación de medicamentos huérfanos, por lo que este va a decidir si le otorga la designación huérfana.²⁰

Los patrocinadores que obtienen la designación de huérfano se benefician de la asistencia del protocolo, un tipo de asesoramiento científico específico para medicamentos huérfanos designados y la exclusividad del mercado una vez que el medicamento está en el mercado, así como las reducciones de tarifas.²⁰

Incentivos

Como se mostró en el resumen general de lo abarcado en Reglamento (CE) No 141/2000, algo que caracteriza a la UE es el uso de incentivos con la industria farmacéutica. A continuación, se detallan un poco más los principales incentivos.

Asistencia de Protocolo

La EMA brinda un asesoramiento científico a los desarrolladores de un medicamento el cual consiste en asesorar sobre pruebas y estudios científicos adecuados en el desarrollo de un medicamento. Este asesoramiento se puede proporcionar en cualquier etapa del desarrollo de un medicamento, ya sea que este se pueda autorizar mediante un procedimiento centralizado o no. Un punto interesante de este asesoramiento, es que es de naturaleza prospectiva, lo cual quiere decir que busca estrategias de desarrollo en lugar de hacer una evaluación únicamente de información presentada en una solicitud de autorización de comercialización.^{22, 23}

Específicamente la asistencia de protocolo, es un tipo de asesoramiento científico que brinda la EMA al patrocinador en el cuál puede orientar acerca de estudios necesarios para demostrar eficacia, seguridad, calidad y riesgos del medicamento que se quiere designar como huérfano. Un punto importante en este tipo de incentivo es que, además del asesoramiento científico que se proporciona para un medicamento “común”, en este caso por ser huérfano, se tiene el beneficio de costo reducido, es decir, una reducción de tarifas dependiendo del estado del patrocinador. Adicional a lo anterior, la EMA puede brindar respuestas relacionadas con criterios para la autorización de comercialización del medicamento huérfano, como son temas de similitud o superioridad clínica sobre otros medicamentos, así como la demostración de un beneficio importante/significativo que se encuentre dentro de la indicación terapéutica designada.^{22, 23}

La asistencia de protocolo reduce significativamente tiempos y costos. Ya que la EMA brinda orientación acerca de los estudios que se deben realizar, cuando se evalúa la información que presente la industria (el patrocinador) no deberían existir muchas objeciones respecto al diseño de los experimentos. Normalmente esto suele retrasar los procesos para poder autorizar la comercialización de un medicamento.²²

Adicional, se puede proporcionar un asesoramiento científico en paralelo con la FDA, el cual se denomina PSA por sus siglas en inglés (Paralell Scientific Advice). Este esquema ahorra mucho tiempo y permite una amplia interacción desde el desarrollo del medicamento huérfano entre las dos agencias y el patrocinador, lo cual evita que se repliquen pruebas o metodologías innecesarias.^{13, 15, 17} Ambas agencias tienen principios generales con respecto al PSA, los cuales a grandes rasgos son: los procedimientos de PSA son voluntarios y los solicita el patrocinador; las solicitudes se deben centrar en preguntas específicas acerca del desarrollo del medicamento huérfano; debe existir una armonización entre ambas agencias acerca de la orientación que se le dará al patrocinador para que éste pueda tener una idea clara de los requisitos necesarios; existen medicamentos que son principales candidatos para el PSA los cuales son biosimilares que tienen problemas durante el desarrollo, medicamentos que carecen de pautas en el desarrollo o cuyas pautas establecidas por ambas agencias difieren significativamente y para fines de este trabajo, aquellos que son huérfanos, lo anterior porque el número de PSA son limitados; se pueden tener teleconferencias entre ambas agencias y el patrocinador. Es importante que cuando se desee PSA, la solicitud sea realizada mediante una sola carta con información general del producto en donde se intente convencer a ambas agencias de que las discusiones de las dudas planteadas en dicha carta enriquecerán a ambas y será beneficioso para todos (cabe aclarar que ambas agencias mantendrán la confidencialidad de la información proporcionada). En el caso de que se rechace una solicitud de PSA se tienen dos opciones: continuar con el asesoramiento científico con ambas agencias por separado o que ambas agencias participen en un “asesoramiento consultivo” en el cual sólo participan algunos expertos de cada agencia para discutir las dudas planteadas. En caso de ser aceptado el PSA, las agencias envían al patrocinador dentro de los siguientes 70 días cuándo será su reunión o teleconferencia. Después de la reunión, cada agencia puede diferir en sus consejos, aunque ambas van a intentar proporcionar respuestas convergentes. Las tarifas aplicables por asesoramiento científico no se ven afectadas por el estado del PSA.^{24, 25}

Autorización centralizada

Todos los medicamentos con designación huérfana se evalúan para su autorización de comercialización centralmente en la Unión Europea. Como se explicó anteriormente, este tipo de procedimiento permite que la nueva autorización de comercialización sea válida en todos los Estados miembros de la UE.^{19, 23}

Exclusividad de mercado

Se brinda exclusividad del mercado durante 10 años en caso de que se apruebe la autorización de comercialización del medicamento. Sólo se aprobará otro medicamento huérfano similar para la misma indicación si aporta un beneficio considerable (lo cual se explicará detalladamente más adelante). El periodo de exclusividad puede reducirse a 6 años si al finalizar el quinto año de exclusividad se demuestra que el medicamento ha dejado de cumplir con los criterios de designación de medicamento huérfano.^{16, 23, 26}

Este periodo de exclusividad se alarga dos años más si con el medicamento se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA, independientemente de que, al final, se obtenga o no la indicación en niños. Es importante que estos estudios se vean reflejados en el SmPC (resumen de las características del producto), además de que la CE se basa en un control de cumplimiento del Comité Pediátrico y la opinión del CHMP, los cuales incluyen toda la información en el Registro Comunitario de Medicamentos de la CE.²³

Subsidios

Estos subsidios no son proporcionados por la Agencia y se enfocan en la parte de investigación.

Las ER se han considerado un área prioritaria en el primer y segundo programa de acción en salud pública de la UE, para los periodos 2003-2008 y 2008- 2013, respectivamente. Los programas europeos para la investigación, conocidos como Framework Programme (FP) o Programa Marco, incluyen entre sus líneas temáticas prioritarias la investigación en enfermedades raras desde los años noventa. El 7º Programa Marco (2007-2013) más que financiar investigación básica, estuvo dirigido a proyectos relacionados con la investigación en salud y con el descubrimiento de nuevas terapias y ensayos clínicos.²⁸ Existen programas actualmente en la UE como lo son:

Horizonte 2020: es un financiamiento por parte de la UE en donde PYMEs y grandes empresas pueden participar con un proyecto de investigación. Este debe ser evaluado por un grupo de expertos de la UE tomando en cuenta puntos como excelencia, impacto, así como calidad y eficiencia de la implementación del proyecto. Al final se seleccionan 3 proyectos para el financiamiento.²⁷

E-Rare: es un proyecto transnacional que engloba diferentes programas de investigación sobre enfermedades raras.¹⁷ A día de hoy comprende 26 instituciones de 18 países europeos, asociados y no europeos. Este programa tiene una colaboración con IRDiRC (Consortio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras) el cuál fue formado entre la UE y EUA.²⁸

Reducciones de tarifas

Este incentivo engloba un poco todos los demás ya que las empresas que solicitan la autorización de comercialización de un medicamento designado huérfano, gozan de lo que conocemos como “tarifas reducidas” en los trámites regulatorios: asistencia de protocolo, solicitudes de autorización de comercialización, inspecciones antes de la autorización, solicitudes de cambios a las autorizaciones de comercialización realizadas después de la aprobación y tarifas anuales.²³

Incentivos para PYME

En el caso de que una PYME (micro, pequeñas y medianas empresas) desarrolle medicamentos de designación huérfana, recibe incentivos adicionales, los cuales son: asistencia regulatoria, administrativa y financiera a través de una oficina PYME de la Agencia.^{23, 29, 30}

El Reglamento (CE) no 2049/2005 de la Comisión se creó para poder ayudar a las PYME en el desarrollo de medicamentos de uso humano y veterinario. Este, incluye muchos beneficios que otorga la Agencia; los más importantes relacionados con el tema de medicamentos huérfanos son exenciones y reducciones de tarifas para procedimientos como lo son el asesoramiento científico, inspecciones y farmacovigilancia. En el caso de asesoramiento científico, inspecciones (de preautorización), solicitud de autorización de comercialización, servicios científico y administrativos, se proporciona un 100% de descuento para medicamentos designados huérfanos. Para el caso de farmacovigilancia, en general se aplica un 40% de descuento en la tarifa y en algunos casos, existen exenciones de tarifas para el diccionario médico MedDRA.^{29, 30}

Autorización de comercialización de un medicamento huérfano en la UE

El CHMP prepara directrices científicas en consulta con las autoridades reguladoras de los Estados miembros de la UE, para ayudar a los solicitantes a preparar las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos humanos.

Los patrocinadores deben seguir las distintas directrices científicas pertinentes, las cuales a grandes rasgos se basan en seguir la estructura Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés) el cual se explica a grandes rasgos a continuación:

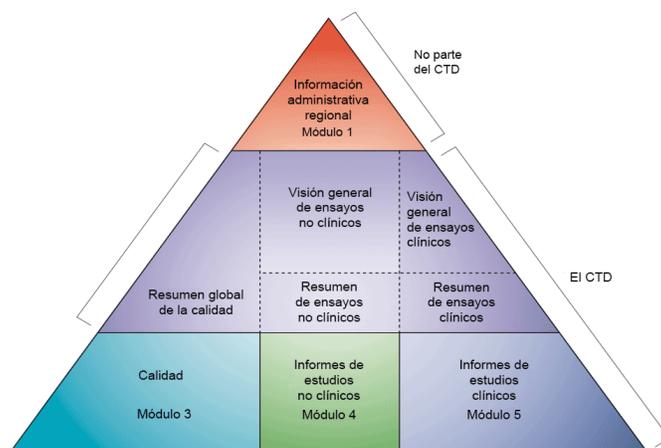


Imagen 1: tomada de EUPATI. Desarrollo no clínico: principios básicos ³²

<https://www.eupati.eu/es/registro/desarrollo-no-clinico-principios-basicos/>

Respecto a los medicamentos huérfanos, estas directrices se pueden adaptar y se deben justificar bien ciertas excepciones a las pautas.³¹

Los patrocinadores que tienen su designación huérfana deben presentar un informe anual a la EMA que resuma el estado del desarrollo del medicamento. Para lo anterior, se debe usar el sistema IRIS para enviar todo lo referente a estas actividades mediante el llenado electrónico de campos específicos y el adjuntar documentos sin tener que enviar nada físico. Es importante que este reporte anual proporcione la siguiente información a la EMA: una revisión de estudios clínicos en curso; una descripción del plan de investigación para el próximo año; cualquier problema anticipado o actual en el proceso, dificultades en las pruebas y posibles cambios que puedan tener un impacto en la designación huérfana del medicamento.³³

Como se mencionó anteriormente, el encargado de otorgar una designación huérfana es la COMP, sin embargo, todos los productos que ya cuentan con esta designación huérfana, son candidatos para obtener una autorización de comercialización condicional. En algunos casos, se puede permitir que los medicamentos huérfanos designados se administren a pacientes bajo uso compasivo, una opción de tratamiento que permite el uso de un medicamento no autorizado fuera de un estudio clínico.³³

Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos huérfanos designados deben enviarse a EMA para su evaluación a través del procedimiento centralizado por medio de la CHMP.³⁴

Cuando se solicita la autorización de comercialización, los patrocinadores también deben presentar una solicitud de mantenimiento de la designación huérfana para ser elegibles para el incentivo de exclusividad de mercado de diez años.³⁴ Para ello se debe entregar un informe que contenga los siguientes puntos: la prevalencia actual de la afección a diagnosticar, prevenir o tratar, o el posible retorno de la inversión; la naturaleza actual de la condición que amenaza la vida o la debilita; la existencia actual de otros métodos para el diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección; si corresponde, una justificación del beneficio significativo del medicamento.³⁵

Antes de la solicitud de autorización de comercialización, el patrocinador debe consultar en el registro comunitario de medicamentos huérfanos información sobre los medicamentos designados como huérfanos que están bajo la protección de exclusividad del mercado, en caso de que sea similar, se debe presentar un informe de similitud (procedimiento que se detalla más adelante). Si el CHMP concluye que la solicitud de autorización de comercialización no es similar a un medicamento huérfano autorizado o que este es similar cumpliendo con alguna de las excepciones, se le otorgará la autorización de comercialización; en el caso contrario, se le denegará por recomendación del CHMP.³⁵

Cabe mencionar que el COMP lleva a cabo su examen independientemente (del informe de designación huérfana), pero en paralelo a la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización por el CHMP, de esta manera el CHMP emite una opinión positiva o negativa a la EMA sobre la autorización de comercialización para que posteriormente la EMA envíe esta opinión a el COMP y la Comisión Europea.³⁵

Si finalmente se consigue la autorización de comercialización, esta puede ser normal, condicional o bajo circunstancias excepcionales.

- Condicional: esto aplica cuando la información de calidad, seguridad y eficacia aún no se ha completado. El solicitante está obligado a la realización de estudios adicionales y la autorización se renueva anualmente hasta que se hayan completado los estudios para que de esta manera pueda tener una autorización normal. Sólo se conceden para necesidades médicas insatisfechas con el objetivo de proporcionar un acceso temprano al medicamento.³⁶
- Bajo circunstancias excepcionales: cuando el solicitante pueda demostrar que no es posible suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento para el que se solicita la autorización. Suele estar motivado por la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el limitado conocimiento científico en el área de que se trate o por consideraciones éticas involucradas en la recopilación de esos datos. La información se revisa anualmente para reevaluar el balance riesgo-beneficio.³⁶

Cuando se concede la “autorización condicional”, se prevé que en un tiempo relativamente breve se generen suficientes datos clínicos para conseguir una autorización normal. En el caso de las autorizaciones por “circunstancias excepcionales” no se espera que eso sea posible.³⁶

A fecha 22 de abril de 2015, de los 82 medicamentos huérfanos autorizados en Europa, 9 tenían una autorización.³⁶

A continuación, se presenta un esquema muy breve y general sobre el proceso regulatorio de autorización de medicamentos huérfanos en la UE:

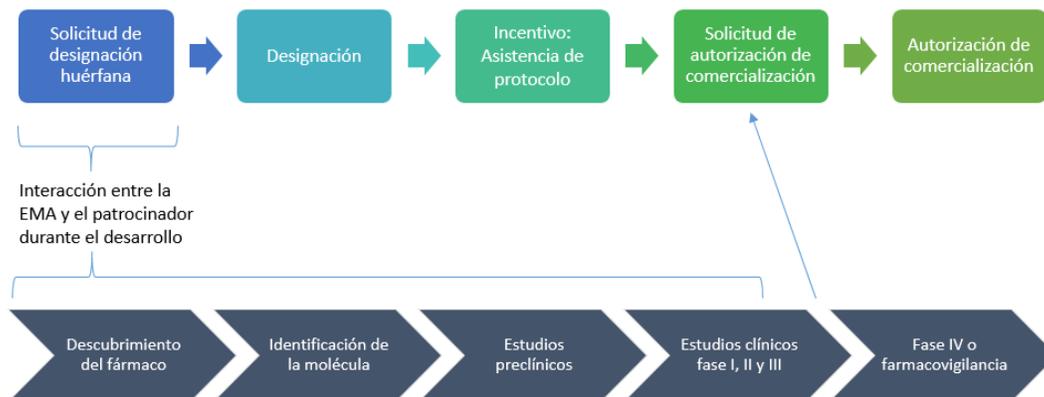


Figura 3: adaptado de EURORDIS (2014). Promover el desarrollo de un medicamento huérfano³⁷

<https://www.eurordis.org/es/content/promover-el-desarrollo-de-un-medicamento-huerfano>

Medicamentos similares

El artículo 8 del REGLAMENTO (CE) No 141/2000, establece que los medicamentos huérfanos que hayan sido autorizados cuentan con una exclusividad de comercialización de 10 años.¹⁶ Es importante mencionar que existen algunas excepciones a lo descrito anteriormente, las cuales son:

1. Si el titular del medicamento huérfano autorizado da su consentimiento a un segundo solicitante.
2. Si existe una falta de suministro del medicamento huérfano autorizado
3. Si el segundo solicitante demuestra que el segundo medicamento, además de ser similar, tiene mayor eficacia y seguridad o es clínicamente superior al ya autorizado.¹⁶

Los puntos anteriores son a grandes rasgos las excepciones de la exclusividad de comercialización del medicamento huérfano autorizado, sin embargo, no es tan sencillo saber cuándo un medicamento huérfano es similar o no lo es.

El artículo 3 del Reglamento (CE) No 847/2000 establece las siguientes definiciones:

- “Principio activo: sustancia con actividad fisiológica o farmacológica.
- Medicamento similar significa un medicamento que contiene una sustancia o sustancias activas similares a las contenidas en un medicamento huérfano actualmente autorizado, y que está destinado a la misma indicación terapéutica.
- Sustancia activa similar significa una sustancia activa idéntica, o una sustancia activa con las mismas características estructurales moleculares principales (pero no necesariamente todas las características de la estructura molecular iguales) y que actúa a través del mismo mecanismo.”²⁶ El Reglamento (CE) no 847/2000 de la Comisión proporciona ejemplos específicos.

De acuerdo a las definiciones anteriores, un medicamento huérfano similar tiene que considerar aspectos como lo son las principales características estructurales moleculares, indicación terapéutica y mecanismo de acción.

Existe un documento publicado como guía/directriz sobre la aplicación del Artículo 8 (1) y (3) del Reglamento (CE) n.º 141/2000 para evaluar estos casos específicos a la exclusividad de mercado. Para demostrar aspectos sobre la estructura, el solicitante debe presentar gráficos bidimensionales y tridimensionales, una descripción correcta del principio activo mediante nomenclatura IUPAC; si la estructura tiene un nombre INN se debe proporcionar estructuras e informes de la OMS; descripción de las principales características moleculares del producto.³⁸

Se debe demostrar aspectos sobre el mecanismo de acción o en caso de no conocer el mismo, este debe compartir el mismo objetivo farmacológico y el mismo efecto farmacodinámico que el medicamento huérfano ya autorizado.³⁸

Antes de que se pueda evaluar una solicitud para autorización de comercialización, es necesario que la autoridad verifique qué medicamentos huérfanos autorizados se deben tener en cuenta para una evaluación de posible similitud y si la autoridad competente encuentra similitudes con un medicamento ya autorizado, se le pedirá al solicitante completar la información con la parte de “similitud” y así mismo justificar el por qué no lo hizo desde un principio, lo anterior para poder ser evaluado bajo una de las excepciones al artículo 8. Algo importante en este punto es que ocurren dos procesos al mismo tiempo: la validación de la solicitud (que básicamente es evaluar si el nuevo medicamento es similar a otro ya autorizado) y el dictamen/autorización de comercialización, sin embargo, es importante que la validación se tenga antes del dictamen.³⁸

En todo este proceso, una ventaja que puede tener un solicitante sobre el medicamento que quiere registrar, es que puede solicitar un asesoramiento científico al CHMP describiendo cuál es su postura respecto a alguna de las excepciones a las que quiere aplicar (similitud o superioridad clínica) presentando información que pueda ayudar a sustentar.³⁸

Por último, existe la excepción a la exclusividad de comercialización cuando el medicamento ya registrado no se encuentra en cantidad suficiente para abastecer. En este caso el solicitante del nuevo medicamento debe presentar un informe que respalde esto ante la Agencia, posteriormente la Agencia lo emite a los demás estados para tener sus comentarios, así como al titular del medicamento huérfano ya registrado.³⁸

Estos lineamientos inclusive contemplan escenarios en el que al mismo tiempo la Agencia tenga 2 solicitudes de medicamentos similares (para la misma indicación huérfana). En escenario extraordinario, en el que ambos se reciban exactamente al mismo tiempo y ambos cumplan con todos los requerimientos, no será necesaria una opinión sobre similitud. En un caso más común en el que uno se haya recibido antes que el otro, se resolverá primero uno y posteriormente se le informará al segundo sobre la autorización del primero y se le solicitará entregar información para sustentar la similitud.³⁸

Trámites adicionales que se pueden realizar

Transferencia de la designación huérfana a otro patrocinador

Este trámite está contemplado en el artículo 5, apartado 11, del Reglamento (CE) no 141/2000.¹⁶

El patrocinador debe presentar una solicitud en formato electrónico a la EMA acompañada de la siguiente documentación:

- Identificación (nombre y dirección) tanto del patrocinador titular de la designación huérfana como del patrocinador a quien se le otorgará la transferencia de la misma.
- Un documento que certifique que se ha puesto a disposición o se ha transferido una solicitud de designación completa y actualizada a la persona a quien se le otorgará la transferencia. Este documento debe autenticarse adecuadamente.
- Prueba de que el patrocinador a quien se transferirá la designación está establecido en la UE.

- Un documento que indique la fecha en la que la persona a quien se otorgará la transferencia puede asumir la responsabilidad y los derechos de la designación del medicamento en cuestión del patrocinador existente (fecha de implementación de la transferencia). El documento debe autenticarse adecuadamente mediante la firma del patrocinador de la designación que se transferirá y la de la persona jurídica o física a la que se otorgará la transferencia.

La EMA tiene 30 días para dar resolución de la solicitud presentada. Si la transferencia fue aceptada, esta se toma en cuenta a partir de la fecha de notificación de la Decisión de la Comisión.²¹

Cambio en el nombre y/o dirección del patrocinador

Si el patrocinador sigue siendo la misma persona o entidad legal, este trámite no requiere un nuevo acto legal. Únicamente el patrocinador debe enviar una carta firmada en formato electrónico a la EMA con copia a la Comisión Europea, DG Salud y Consumidores indicando claramente el nombre nuevo y / o los detalles de la dirección y también debe indicar, en el caso de un cambio en el nombre, que la identidad de la empresa sigue siendo la misma. Se debe adjuntar a la carta una copia del certificado de incorporación para el cambio de nombre. Esta información será mantenida por la EMA y la Comisión Europea. En caso de cambio de nombre, el registro comunitario de medicamentos huérfanos se actualizará en consecuencia.²¹

Enmienda de una designación existente

En casos excepcionales, el cambio de la condición designada es posible según lo previsto en la Comunicación de la Comisión (C178 / 2 de 2003). Durante el desarrollo del producto, la clasificación de una la enfermedad puede cambiar y la condición designada puede necesitar ser modificada para reflejar mejor la indicación que el patrocinador tiene la intención de solicitar en el momento de la autorización de comercialización. En tal situación, el patrocinador debe enviar un formulario de solicitud revisado y las secciones revisadas A-E (las cuales son las que se describieron a manera general en el apartado de solicitud de designación huérfana). Esta solicitud debe presentarse antes de realizar la solicitud de autorización de comercialización. El patrocinador debe identificar las enmiendas en seguimiento de cambios y actualizar las secciones relevantes. El patrocinador debe especificar la referencia a la designación existente.²¹

Cualquier otro cambio (por ejemplo, sal nueva o DCI) que no afecte la condición reflejada no se ve afectado por este procedimiento y debe abordarse en el informe anual o presentando una nueva solicitud para una designación huérfana.²¹

Una solicitud de modificación de una condición designada existente seguirá el mismo proceso de evaluación que una nueva designación por parte del Comité para medicamentos huérfanos. Por lo tanto, será necesario justificar que todos los criterios para la designación siguen siendo aplicables. Con base en la opinión favorable del Comité sobre la solicitud de enmienda, la Comisión Europea emitirá una nueva Decisión para la condición revisada. La Decisión inicial será derogada automáticamente por la nueva Decisión.²¹

Acceso a los medicamentos huérfanos en la UE

Tener la autorización de comercialización de un medicamento huérfano es sólo el primer paso para que este tipo de esquema con incentivos en la UE pueda ser exitoso, ya que un buen medicamento para un paciente de una enfermedad rara es aquel que se encuentre disponible en su país y también pueda comprarlo o adquirirlo.³⁹

Los pacientes tienen acceso a medicamentos una vez que los sistemas nacionales de salud implementan las decisiones de reembolso o evaluación de tecnología sanitaria (HTA), lo cual, en el caso de medicamentos huérfanos, resulta complejo dado que la autorización de los mismos resulta de un procedimiento centralizado. Estas decisiones de reembolso son tomadas por cada estado miembro individual de la UE quienes pueden retrasar el acceso a estos medicamentos para evitar pagar por ellos.^{39, 40}

De acuerdo con un análisis realizado por parte de la Oficina de Economía de la Salud en Londres, en el cual el objetivo fue comparar la disponibilidad de medicamentos huérfanos en Reino Unido (Inglaterra, Escocia Gales), Francia, Alemania, Italia y España, se encontró que desde la implementación del Reglamento en el 2000 hasta el 2017 (fecha de publicación del estudio) 143 medicamentos huérfanos obtuvieron una autorización de comercialización en la UE por medio de un procedimiento centralizado. La disponibilidad de los mismos varió en cada país, siendo Alemania donde hay mayor accesibilidad seguida por Francia, mientras que en los demás países se reembolsó entre un 30% y 60% de los medicamentos. En Alemania el reembolso ocurre automáticamente cuando se le otorga la autorización de comercialización a un medicamento huérfano, mientras que en el resto de países el tiempo para que el reembolso ocurra lleva meses.⁴⁰ A continuación, se muestra un gráfico con los resultados de dicho análisis.

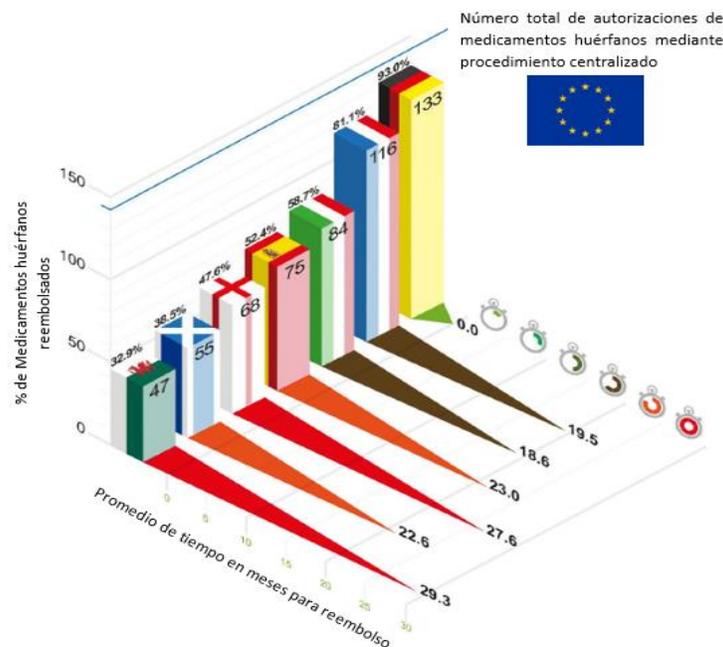


Figura 4 tomada de Zamora B. et. al., (2017). Comparing Access to Orphan Medicinal Products (OMPs) in the United Kingdom and other European countries; Office of Health Economics. Consulting Report.⁴⁰

El % de medicamentos huérfanos reembolsados se refiere a las recomendaciones de HTA para usar o incluir en las listas de reembolso en los respectivos sistemas nacionales de salud.

Con el estudio publicado⁴⁰ se puede concluir que la autorización de comercialización de la Comisión Europea no equivale al acceso al mercado y al paciente, observándose variaciones significativas entre la disponibilidad (si puede prescribirse) y el acceso (si está financiado al menos parcialmente) y el tiempo entre la autorización y el reembolso.

Un estudio publicado en el 2018 evaluó el acceso de los pacientes a medicamentos huérfanos y no huérfanos para enfermedades raras en 22 países europeos durante 2005 a 2014. En ese periodo, se aprobaron 125 medicamentos para enfermedades raras, de los cuales 71 eran huérfanos y 54 no. Primero, se evaluó la disponibilidad de medicamentos teniendo una disponibilidad mayor del 50% Alemania, Reino Unido y Suecia. Posteriormente, se evaluó el tiempo para el primer uso continuo, donde en Alemania fue de 3 meses y el tiempo más prolongado fue de 2 años y medio; lo importante es que el tiempo medio europeo promedio es de 341 días. Finalmente, se analizaron los gastos de medicina donde se observó un mayor incremento en los gastos a partir del 2014, siendo los países con mayores gastos en medicamentos Alemania, Suiza y Francia, pero también los que tienen mayor accesibilidad.⁴¹

En España, alrededor del 50 % de los medicamentos huérfanos autorizados por la EMA están comercializados (y financiados), pero parece que la distancia entre las autorizaciones y las comercializaciones está aumentando. Un estudio en España estimó el tiempo transcurrido desde la asignación del código nacional (CN) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) siendo la mediana de 13.4 meses. Se observó que un retraso de 2 años es el máximo aceptable en circunstancias normales, y todos los medicamentos huérfanos que se retrasan más de 2 años lo hacen debido a problemas en la negociación del precio o la financiación.⁴²

Lo que se ha mencionado anteriormente sugiere una relación entre los altos gastos en medicina y la accesibilidad en cada país, sin embargo, es bueno analizar cuáles son las estrategias de precios y el proceso de toma de decisiones de reembolso para medicamentos en los principales países europeos. A continuación, se muestra una tabla comparativa de estas estrategias:

País	Precios	Acuerdos	Estrategias
Alemania	Precios de referencia internos, externos y basados en el valor.	Acuerdo financiero vinculado a la optimización de la reutilización.	Los medicamentos huérfanos se someten a los mismos procedimientos de fijación de precios y reembolso que los otros medicamentos. Los beneficios de tratamientos particulares se consideran probados cuando el medicamento está autorizado.
Francia	Precios de referencia internos, externos y basados en el valor.	Arreglo financiero	Los medicamentos huérfanos se someten a los mismos procedimientos de HTA, fijación de precios y reembolso que los otros medicamentos.

Inglaterra, Escocia, Gales	Precios basados en el valor, negociaciones, márgenes de beneficio.	Arreglo financiero, arreglo financiero vinculado a la optimización de la utilización y principalmente la generación de evidencia.	El Grupo Asesor de Enfermedades Raras existe en el NHS Inglaterra, el NHS Escocia, el NHS Gales y el NHS Irlanda del Norte con el fin de hacer recomendaciones para desarrollar e implementar la estrategia para enfermedades raras y servicios altamente especializados
Dinamarca	Precios de referencia internos, competencia minorista, licitaciones en hospitales	Acuerdo financiero vinculado a la optimización de la utilización	Las decisiones de reembolso se basan en el efecto terapéutico, el valor agregado y el perfil de seguridad. Además, las comparaciones de precios y los análisis económicos también son necesarios en el proceso de toma de decisiones. La Agencia Danesa de Medicamentos (una junta que corre paralela a la Junta Nacional de Salud del Ministerio de Salud de Dinamarca) decide el estado de reembolso de cada medicamento. Además, el Comité de reembolso hace las recomendaciones y asesora a la Agencia Danesa de Medicamentos antes de tomar una decisión sobre si reembolsar o no un medicamento en particular
Italia	Precios de referencia internos, externos y basados en el valor.	Acuerdo financiero y acuerdo financiero vinculado a la optimización de la utilización.	Los medicamentos huérfanos se someten a los mismos procedimientos de HTA y reembolso que los otros medicamentos. El precio de los medicamentos huérfanos se beneficia de regulaciones más relajadas y niveles aceptados de incertidumbre.
España	Precios de referencia internos y externos.	Acuerdo financiero y acuerdo financiero vinculado a la optimización de la utilización.	Los medicamentos huérfanos se someten a los mismos procedimientos de HTA, fijación de precios y reembolso que los otros medicamentos.
Suecia	Precios de referencia internos, precios basados en valores y licitaciones.	Acuerdo financiero y acuerdo financiero vinculado a la optimización de la utilización.	Los medicamentos huérfanos se someten a los mismos procedimientos de precios y reembolso que los otros medicamentos. El proceso de HTA puede aceptar supuestos más relajados.

NHS: Servicio Nacional de Salud

Tabla 2 obtenida de Malinowski, KP., et. al. (2018). Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment.⁴³

En el artículo publicado por Malinowski, KP., et. al. en el 2018, se analizó la influencia de las aprobaciones condicionales y circunstancias excepcionales, encontrando que ambas disminuían las probabilidades de reembolso en la UE.⁴³

Muchos países aplican mecanismos adicionales para permitir el acceso a medicamentos para los cuales existe una gran incertidumbre (en el momento de la autorización de comercialización) con respecto a la efectividad, la rentabilidad o el impacto presupuestario. Estos mecanismos se conocen comúnmente como acuerdos de entrada administrados (MEA), es decir, negociaciones entre pagadores y fabricantes para compartir el costo de la incertidumbre. El objetivo de los AMUMA es facilitar el acceso a medicamentos nuevos y costosos, incluidos los medicamentos huérfanos.²⁹ Adicional a estos mecanismos, existe una diferencia en la accesibilidad entre países debido a que hay diferentes enfoques de fijación de precios, dado que en cada país los precios se revisan periódicamente, cada que se cree conveniente, dependiendo de qué tipo de medicamento es e inclusive dependiendo de si existe algún tipo de negociación con el titular de la autorización del medicamento.⁴³

Adkins et. al. (2017) realizaron una revisión donde se observó que es poco común usar procesos de evaluación adicionales por lo que las decisiones se debían principalmente a la prueba de la rentabilidad utilizando umbrales de relación de costo-efectividad incrementales estándar. La aplicación de los criterios estándar de HTA a los medicamentos oncológicos huérfanos en muchos países no considera ninguna especificidad clínica y de entrada de costos que produzca resultados de alta costo-efectividad (por encima de los umbrales estándar de costo-efectividad) y las agencias de HTA deben adoptar un enfoque más flexible costo-efectividad, considerando altas necesidades médicas insatisfechas.⁴⁴

Marco regulatorio de medicamentos en México

México es el segundo mercado más grande de América Latina en la industria farmacéutica, y es un importante productor de medicinas de alta tecnología, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios y tratamientos contra el cáncer, entre otros. Asimismo, 14 de las 15 principales empresas a nivel internacional se encuentran ubicadas en el país, por lo que México se ha posicionado como uno de los principales centros manufactureros del sector a nivel mundial. La industria farmacéutica representa en promedio 1.2 % del PIB nacional y 7.2 % del PIB manufacturero.⁴⁵

La industria farmacéutica en México está conformada por el 74.7 % de medicamentos de patente, el 12.1 % de medicamentos genéricos y el 13.2 % de medicamentos sin prescripción.⁴⁵

Conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud es la autoridad encargada de las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).³

Algunos documentos que regulan la industria farmacéutica son:

- Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
- Reglamento de Insumos para la Salud
- Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud
- Lineamientos para Buenas Prácticas de Fabricación

Regulación de medicamentos huérfanos en México

A través de una consulta técnica se emitió un oficio en blanco, indicando al laboratorio solicitante que su producto era un medicamento huérfano, por lo que no requerían registro sanitario (2005-2008).⁴⁶

La definición de un medicamento huérfano aparece por primera vez en México en la FEUM 8ª edición (2006), en la cual, es definido como:

“Medicamento huérfano. Medicamento destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 000 habitantes.”⁴⁷

En el 2009, los medicamentos considerados como huérfanos se sometieron ante el Comité de Moléculas Nuevas para que los especialistas dieran su opinión en el reconocimiento de la enfermedad para lo cual estaba propuesto el medicamento.⁴⁶

En México, existe la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), la cual está formada por distintas compañías farmacéuticas afiliadas a quienes brinda representación, promoción y defensa de sus intereses ante las distintas autoridades regulatorias de medicamentos.⁴⁸ En el 2010, la CANIFARMA escribió en su informe anual que, en julio del mismo

año, COFEPRIS presentó una propuesta de regulación emergente a través de la cual se indicaron requerimientos para poder obtener un oficio de reconocimiento como producto huérfano, con una vigencia de 24 meses. En el diciembre del mismo año, COFEPRIS acordó con la industria farmacéutica con productos huérfanos aspectos sobre la publicidad de estos medicamentos.^{46, 49}

Los tratamientos médicos, «medicamentos huérfanos», son conocidos, a partir de 2012, como «productos huérfanos». Independientemente de su denominación oficial, un medicamento huérfano está definido en la Ley General de Salud como “los medicamentos que estén destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10, 000 habitantes.”³

En el 2013, se reformaron y adicionaron disposiciones en el Reglamento de la Ley General de Salud acerca de medicamentos huérfanos, ya que estos no estaban contemplados anteriormente.⁵⁰

El artículo 23 del RIS, en su fracción IV indica que aceptará la Denominación Distintiva del país de origen para medicamentos huérfanos, siempre y cuando cumplan con lo siguiente establecido en la LGS: serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva siendo obligatoria la genérica (Artículo 225 LGS), su denominación, no podrá tener clara o veladamente indicaciones con relación a enfermedades, síndromes, signos o síntomas, ni aquellos que refieran datos anatómicos o fisiológicos (artículo 212 LGS).⁵⁰

El artículo 24 Bis 1 del RIS indica que para este tipo de medicamentos se aceptan las etiquetas del país de origen.⁵⁰

En México, la regulación para medicamentos huérfanos es casi nula, y se apoya básicamente de lo ya existente para el resto de medicamentos y se complementa con lo que se hace en otros países.

Solicitud de medicamento huérfano

Existe un proyecto de norma (PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones) el cual, es el primer documento en el que se establece de manera más formal, los requisitos que se deben cumplir para el reconocimiento de un medicamento huérfano. Cabe aclarar que el 10 de abril del 2013, se aprobó por el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario la publicación para consulta pública de este proyecto de norma por lo que se envió a la COFEMER; una vez terminado en el periodo de consulta pública y derivado de los comentarios recibidos, la versión final de esta norma culminó en la NOM- 257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.⁵¹

Los medicamentos huérfanos, no requieren de un oficio de registro sanitario, en su lugar, adquieren un oficio de reconocimiento de medicamento huérfano para su comercialización.⁵¹ Para poder obtener este reconocimiento, es necesario que se demuestren características técnicas y científicas. Los requisitos generales requeridos refieren a información de los siguientes módulos:

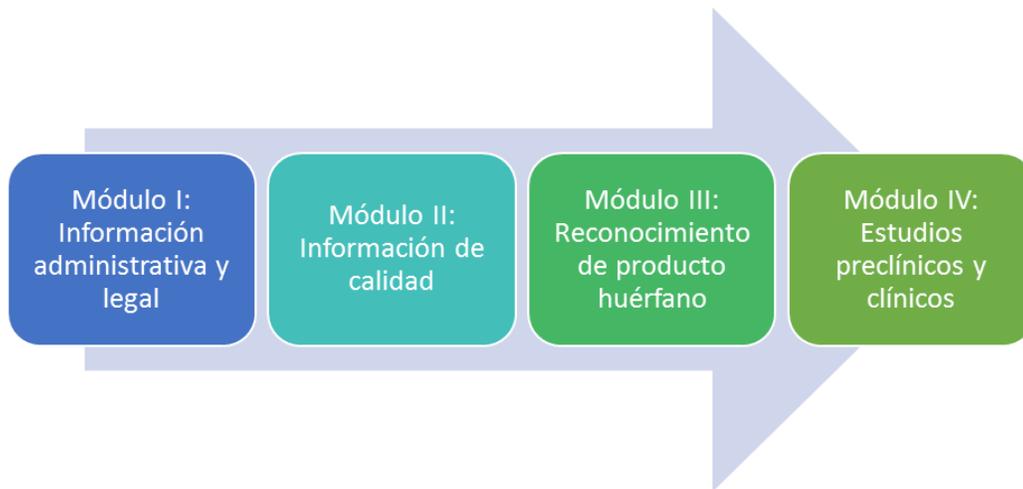


Figura 5. Información que debe contener cada módulo que conforman el Dossier de solicitud.

Es importante que en la solicitud se presente una carta solicitando el reconocimiento de medicamento huérfano, expresando las condiciones solicitadas, incluyendo una descripción de la enfermedad para la que se pide el uso del medicamento y las condiciones previstas de uso, la autorización dada por agencias regulatorias Nacionales como son la FDA y EMA, así como el nombre y firma del responsable del expediente presentado.⁵¹

Módulo I: de manera general, se solicita la licencia sanitaria, avisos de funcionamiento (almacén, distribuidor), aviso de responsable sanitario, proyectos de marbete, instructivos, artes e insertos del país de origen (impresas sin traducción), Información para Prescribir en sus versiones amplia y reducida, Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación de los establecimientos que participan en la fabricación tanto del fármaco como del medicamento, denominación distintiva, información del fármaco y adicional, en caso de ser de fabricación extranjera, Certificado de Libre Venta y carta de representación.^{46, 51, 52}

Es necesario que los documentos oficiales se encuentren en español y en caso de que estén en otro idioma, se presenten en su idioma de origen debidamente legalizados o apostillados, adicional de su correspondiente traducción al español por perito traductor.⁵¹ En el caso de los CBPF, existen ciertos criterios específicos⁵³ que deben cumplir los mismos para poder ser tomados en cuenta, los principales son los siguientes:

- Es importante que tanto la razón social como dirección estén escritos exactamente igual que lo que se pretende poner y mantener en el Oficio de Reconocimiento Huérfano.
- Debe indicar la línea de fabricación, es decir, si es fabricante de medicamentos para consumo humano, si acondiciona, etc. En el caso de ser fabricante del fármaco, debe indicar qué fármaco(s) fabrica.
- Debe indicar la fecha de inspección y de vigencia. En caso de que no indique la vigencia, esta se tomará de 30 meses a partir de la fecha de inspección. Es importante que se encuentre vigente en todo momento.
- Debe estar apostillado y/o legalizado. Se puede entregar original o copia certificada.

- Puede ser entregado electrónico impreso del sitio EudraGMP y adicionalmente, se debe emitir la ruta de acceso para validar que el CBPF se encuentra en el sitio web.
- Se aceptan los Certificados de Producto Farmacéutico (CPF) como un CBPF únicamente si son emitidos por la FDA y Health Canada.⁵³

Módulo II: información de calidad. Solicita información tanto del fármaco como del medicamento o producto terminado.

Información si es un fármaco: información sobre fabricación (nombre y dirección de los fabricantes, diagrama de flujo del proceso de fabricación, nombre químico DCI y nombre comercial, características fisicoquímicas, descripción estructural del fármaco, disolventes e impurezas, caracterización), controles del fármaco (especificaciones con su justificación, monografía o referencias bibliográficas, métodos y validación de métodos analíticos, certificados analíticos de uno a tres lotes), estabilidad (protocolo, informe y conclusiones de uno a tres lotes).^{51, 52}

Información si es biofármaco: información sobre fabricación (nombre y dirección de los fabricantes, descripción del sistema de construcción del gen, vector, cepa o línea celular, banco celular, etc; indicar si se realiza esterilización o liofilización, indicar si se emplea algún aditivo en combinación con el biofármaco con su función y controles), información general (nombre químico DCI y genérico, características fisicoquímicas, descripción estructural del biofármaco, caracterización), controles del biofármaco (especificaciones con su justificación, métodos y validación de métodos analíticos, certificados analíticos de uno a tres lotes), estabilidad (protocolo, informe y conclusiones de uno a tres lotes).^{51, 52}

Información sobre aditivos: descripción del método analítico empleados, especificaciones y certificados analíticos, incluyendo referencias bibliográficas de la monografía farmacopeica. Para el caso de aditivos de origen animal presentar información de seguridad, así como de resultados de determinaciones específicas de agentes adventicios.⁵¹

Información del medicamento: fórmula cuali-cuantitativa, información de fabricación (función de los aditivos, descripción del proceso y controles en proceso, órdenes de fabricación de uno a tres lotes), controles de producto terminado (especificaciones con su justificación, métodos analíticos con referencias bibliográficas farmacopéicas y validación de los no farmacopéicos; certificados analíticos de uno a tres lotes), informe de estabilidad de uno o tres lotes (protocolo con condiciones aceleradas y a largo plazo conteniendo tablas y conclusiones; en el caso de que el medicamento huérfano se mezcle con algún vehículo se debe entregar estabilidad de la mezcla; si se tienen diferentes sistema contenedor-cierre se debe presentar estabildades para cada uno).⁵¹

Información del sistema contenedor-cierre: descripción y capacidad de envase primario, secundario, información de dispositivos anexos, en caso de aplicar se entregarán especificaciones, resultados y monografía de pruebas de hermeticidad.^{51, 52}

Si es un hemoderivado huérfano: demostrar seguridad y calidad, información de materiales de partida (certificado de análisis de lote que muestren ausencia de virus y agentes adventicios,

certificado del Archivo Maestro de Plasma emitido por la agencia reguladora del país de origen con traducción pericial al español), proceso de fabricación (diagrama de flujo con controles en proceso del fraccionamiento, obtención, purificación, remoción viral e inactivación, llenado y acondicionado; métodos analíticos con validación y referencias farmacopéicas; especificaciones y certificados de análisis; estudios de estabilidad.⁵¹

Módulo III: este módulo es específico para este tipo de solicitudes de medicamentos, en el cual se solicita la prevalencia de los casos reportados de la enfermedad en la población, información de base de datos a nivel internacional del reconocimiento de medicamentos huérfano, e información de casos diagnosticados en México principalmente para los casos en que no se reconoce como huérfano en otros países. En el caso de que el medicamento sea similar a uno ya existente en México se debe demostrar la igualdad o en su caso la superioridad clínica, prevalencia, prevención, diagnóstico, eficacia, seguridad y tratamiento de esa enfermedad rara.^{51, 52}

Módulo IV: se encuentra básicamente dividido en estudios preclínicos y clínicos. Los estudios preclínicos se presentan con estudios farmacodinámicos (mecanismo de acción), farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, excreción) e información toxicológica. Los estudios clínicos que se deben presentar son de fase I, II, III, y IV (en caso de aplicar).^{51, 52}

Los estudios clínicos para medicamentos huérfanos son diferentes a los realizados para un medicamento común, dado la prevalencia de las enfermedades, por lo que el margen de individuos para demostrar en algunas de las fases del ensayo clínico es imposible de cumplir con este tipo de medicamentos; para subsanar este problema se prevén en estos casos excepcionales, el reconocimiento de medicamento huérfano de la especialidad farmacéutica se dará con unas determinadas reservas o condiciones.⁵¹

Farmacovigilancia de medicamentos huérfanos

En el caso de medicamentos huérfanos el seguimiento de los efectos adversos es aún más crítico que con un medicamento común, debido a la prevalencia de las enfermedades que tratan. Debido a esto, el titular de la autorización debe realizar un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación beneficio/riesgo a corto y largo plazo, siendo aún más estrictos en poblaciones pediátricas.⁵¹

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 se encarga de los aspectos de farmacovigilancia en México. Un documento importante contemplado en dicha norma es el Plan Manejo de Riesgos (PMR), definido como “aquel documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Incluye especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna; plan de Farmacovigilancia, y un plan de minimización de riesgos.”⁵⁴

Los PMRs se clasifican en 3 categorías de riesgos basadas en antecedentes regulatorios internacionales, tiempo de comercialización y balance beneficio-riesgo del medicamento. Los medicamentos huérfanos que cuentan con un registro sanitario u oficio de reconocimiento de

medicamento huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que además tenga estudios clínicos que establezcan un perfil favorable, se encuentran dentro de la categoría II. Si el medicamento huérfano no cuenta con lo anteriormente descrito, se trata de una categoría III.^{54, 55}

La información que debe cubrir cualquier PMR, es la siguiente: descripción del producto, denominación distintiva, denominación genérica, forma farmacéutica y formulación, indicaciones terapéuticas, especificaciones de seguridad, descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad, información de seguridad post-comercialización disponible, información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal o errores de medicación; resumen de los problemas de seguridad, listado de riesgos importantes, alertas internacionales. Adicional debe incluir el plan de farmacovigilancia (en este documento se describen actividades de rutina y adicionales basándose en las especificaciones de seguridad), actividades de rutina (son actividades generales para medicamentos, siendo algunas: vigilancia pasiva, series de casos, reporte espontáneo y métodos para evaluarlos), actividades adicionales (programas y estudios de farmacovigilancia, vigilancia activa, estudios clínicos, etc) y plan de minimización de riesgos (describe actividades e intervenciones para prevenir o reducir las reacciones adversas del medicamento).^{54, 55}

La estructura del PMR no se ve afectada por la categoría del producto, sin embargo, hay diferencias específicas a considerar. Para un medicamento huérfano categoría II, las actividades adicionales no incluyen estudios clínicos. Si se trata de una categoría III, las actividades adicionales pueden incluir estudios de farmacovigilancia o clínicos.^{54, 55}

Renovación de reconocimiento de medicamentos huérfanos

Los medicamentos comercializados en México, de acuerdo a la LGS³ cuentan con un Oficio de Registro Sanitario que les permite ser comercializados, los cuales tienen una duración de 5 años prorrogables. En el caso de un Oficio de Reconocimiento Huérfano, este tiene una vigencia de 2 años siendo sujeta a renovación si se presenta lo siguiente:

Solicitud mediante un escrito libre, carta solicitud de renovación de reconocimiento del producto huérfano, copia simple del oficio de reconocimiento de producto huérfano inicial y en caso de haber hecho modificaciones remitir el último oficio que reflejen las mismas, copia simple de las artes del país de origen, marbetes, instructivo en caso de aplicar e IPPs amplia y reducida, copia simple del reporte semestral ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia.⁵¹

Modificaciones a las Condiciones de reconocimiento de producto huérfano

El Artículo 188 Bis del RIS establece que “para obtener la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de un medicamento huérfano, además de cumplir con los artículos 176, 185, 186, 187, 189 y 190 del presente Reglamento, dependiendo del tipo de modificación solicitada, deberán presentar solicitud en el formato oficial acompañada de etiqueta e instructivo del país de origen con su traducción al español por perito traductor, cuando aplique, así como, los

proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir. Se aceptarán los marbetes del país de origen.⁵⁰

Publicidad de medicamentos huérfanos

Los Oficios de Reconocimiento de productos huérfanos presentan una sección de notas al calce, al igual que los registros sanitarios comunes. En estas notas se pueden observar los siguientes puntos importantes:

“Este producto deberá ser prescrito y supervisado únicamente por un médico especialista”⁴⁶

“Queda prohibido realizar cualquier tipo de publicidad relacionada con el presente producto; sin embargo, dentro de las asociaciones de pacientes e instituciones de salud en las que sea administrado podría promoverse con fines de orientación para el correcto uso del mismo con el personal médico y los pacientes”⁴⁶

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad no contempla aún a los productos huérfanos, sin embargo, establece que para cierto tipo de insumos para la salud se necesitan autorizaciones porque están dirigidas al público en general, mientras que para otros insumos se necesitan únicamente avisos al ser dirigidos a profesionales de la salud. Basados en estas premisas, los materiales correspondientes a medicamentos huérfanos deben presentar un aviso de publicidad ante COFEPRIS, así mismo, los medios a utilizar para la difusión a los médicos especialistas en estas enfermedades.

Accesibilidad de medicamentos huérfanos en México

El artículo 224 Bis del RIS declara que “La Secretaría de Salud implementará las medidas y acciones necesarias a efecto de impulsar y fomentar la disponibilidad de los medicamentos huérfanos, haciéndolos asequibles para la población. Asimismo, la Secretaría de Salud podrá emitir recomendaciones a los Institutos Nacionales de Salud para la investigación y el desarrollo de medicamentos con potencial en su efectividad.”⁵⁰

Discusión

Comparación en la autorización de comercialización de medicamentos huérfanos

La UE cuenta con un procedimiento estandarizado y ordenado en la solicitud de autorización de comercialización para un medicamento huérfano. El proyecto de norma (PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones) desglosa los requisitos documentales que debe presentarse para la solicitud de autorización de comercialización de los medicamentos huérfanos en México. En el caso de la UE, adicional a la documentación técnica para garantizar calidad, seguridad y eficacia, se consideran aspectos económicos, dado que, al tratarse de un procedimiento centralizado, se necesitan saber aspectos como el potencial de retorno de la inversión, subvenciones e incentivos fiscales, costos pasados y futuros, costos de producción y comercialización e ingresos esperados.

Es importante mencionar que a pesar de que México no cuenta con una regulación formal establecida para este tipo de productos, es uno de los países en los que la aprobación de reconocimiento de producto huérfano se da de manera más rápida, esto debido a que la revisión de la información es menor al omitirse ciertos pasos. Algunas ventajas que se tienen sobre una solicitud normal para registro sanitario son las siguientes:

Requerimiento	Molécula nueva	Medicamento huérfano
Marco legal	Sí	No
Registro	Sí	No
Información administrativa-legal	Sí	Sí
Reunión con el CMN	Sí	No
Evaluación química	Sí	Sí
Evaluación médica	Sí	Del país de origen
Prueba de intercambiabilidad	No	No
Marbetes e IPPs	Sí	Artes e inserto de país de origen

La UE cuenta con incentivos a la industria farmacéutica, los cuales son asistencia en la elaboración de protocolos, acceso al procedimiento centralizado de autorización de la comercialización, exclusividad de mercado, subsidios, reducciones de tarifas e incentivos para PYME. México no proporciona esta clase de incentivos, sin embargo, brinda algunas ventajas a las compañías que pretenden obtener este tipo de reconocimientos. Por ejemplo, para poder hacer cualquier trámite, es necesario que la industria pague cuotas para que la información sea evaluada por COFEPRIS. Los precios establecidos para medicamentos en el año 2019 son los siguientes:

	Registro	Modificación, renovación o prórroga	Modificaciones respecto al titular
Medicamento genérico	\$79,646	\$59,735	\$39,823
Molécula nueva	\$142,412	\$106,809	\$71,206
Medicamento homeopático, herbolario y vitamínico	\$18,939	\$14,205	\$9,470

Aunque muchas veces debería ser contado como molécula nueva, un medicamento huérfano no está considerado en las tarifas anteriores debido a que el oficio de reconocimiento de producto huérfano es una medida emergente mientras se modifica el Reglamento de Insumos para la Salud. Dado lo anterior, los trámites se presentan mediante un escrito libre (EL) teniendo como ventajas que no requiere presentarse ante el Comité de Moléculas Nuevas, ni pagar por los trámites realizados ante COFEPRIS. Lo anterior es de gran ayuda para la industria farmacéutica y comparado con la UE, es el equivalente a la designación huérfana, ya que en la EU también es un proceso gratuito.

En México, cuando un oficio de reconocimiento huérfano se obtiene, este le sirve al titular para poder tramitar permisos de importación.

Medicamentos huérfanos autorizados en México y la UE

De acuerdo a la lista actualizada de Orphanet sobre medicamentos huérfanos autorizados hasta la fecha de julio del 2019 bajo un procedimiento centralizado en la Unión Europea, se pueden obtener los siguientes datos:

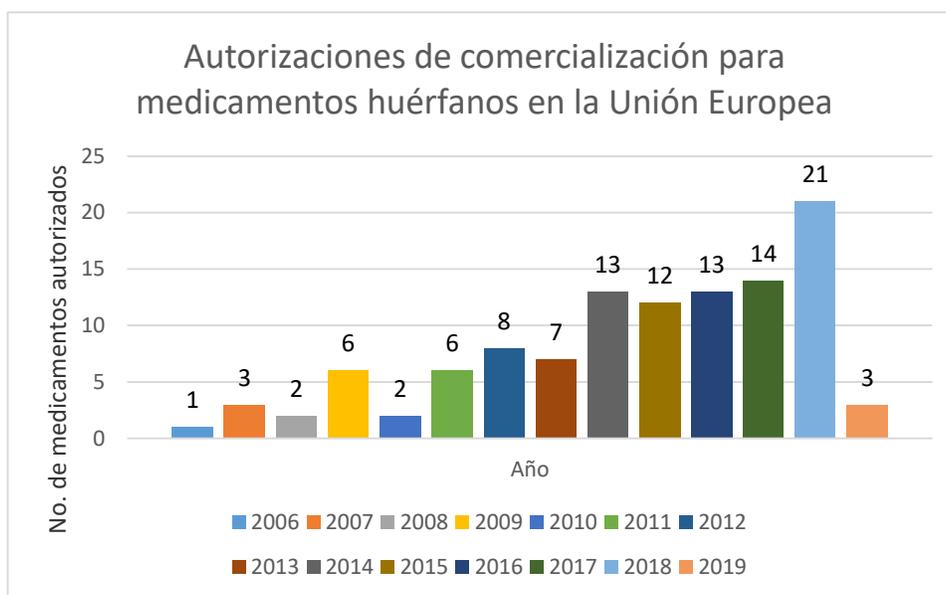


Figura 5 : Datos tomados del "List of Orphan Drugs in Europe" Orphanet Report Series Orphan Drugs collect. July 2019, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

En la gráfica 4 se puede observar cómo el número de autorizaciones de comercialización para medicamentos con denominación huérfana en la Unión Europea ha ido incrementando con el paso de los años teniendo un auge en el año 2018. El estudio presentado considera datos hasta la mitad del año 2019, año en el que se observa la autorización únicamente de 3 medicamentos. Es muy difícil predecir si de la misma manera habrá un crecimiento significativo en el 2019, sin embargo, la tendencia es que las autorizaciones cada vez incrementan.

Con el mismo listado se observa que las farmacéuticas que más medicamentos huérfanos autorizados tienen hasta el 2019 son las siguientes:

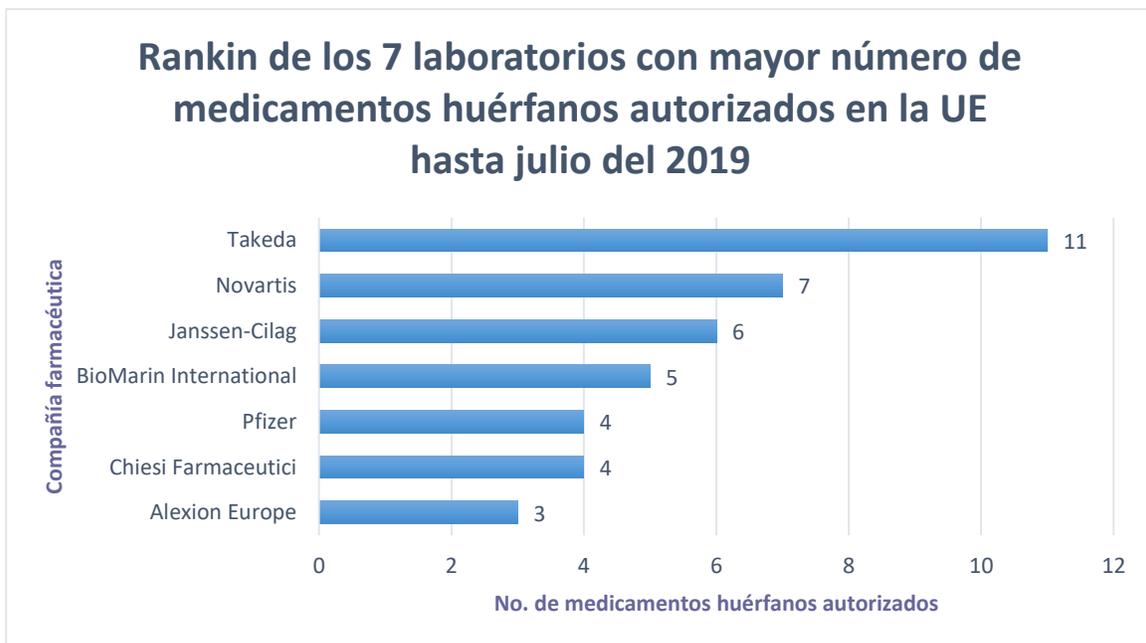


Figura 6: Datos tomados del "List of Orphan Drugs in Europe" Orphanet Report Series Orphan Drugs collect. July 2019, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

En el dato "Takeda" se consideraron las autorizaciones de comercialización de medicamentos huérfanos pertenecientes a Takeda Pharma A/S, Shire Pharmaceuticals y Baxalta Innovations. Estas últimas adquiridas por Takeda en el 2019.

Es importante mencionar que anteriormente se tenían otros medicamentos huérfanos con autorización de comercialización, sin embargo, se les ha retirado dicha autorización por diversas causas, siendo las más comunes el término de los 10 años como periodo de exclusividad y por solicitud del titular del medicamento. Aproximadamente, se les retiró la autorización de comercialización a 53 medicamentos huérfanos, ya fuese por una o varias de sus indicaciones huérfanas.

Los medicamentos huérfanos en la UE, por lo general, cuentan con una clasificación ATC (Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química) lo cual nos brinda un panorama general acerca de cuáles son las enfermedades raras que actualmente se están tratando. La siguiente gráfica, muestra los medicamentos autorizados con sus respectivas clasificaciones ATC:

Porcentajes de medicamentos huérfanos autorizados para comercializar en la UE de acuerdo a su clasificación ATC

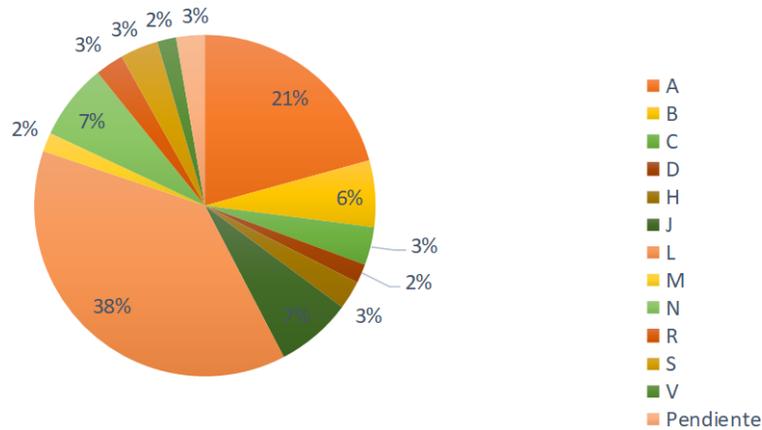


Figura 7: Datos tomados del “List of Orphan Drugs in Europe” Orphanet Report Series Orphan Drugs collect. July 2019, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

De acuerdo a la gráfica anterior, los medicamentos huérfanos que se comercializan en mayor medida en la UE son los pertenecientes al grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores), seguidos por el grupo A (tracto alimentario y metabolismo) constituyendo ambos un total del 59%.

Dentro de las principales indicaciones terapéuticas de los medicamentos huérfanos autorizados para su comercialización, se encuentran afecciones específicas relacionadas a mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (3), fibrosis quística (3), tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (2), hemofilia B (2), Fibrosis pulmonar idiopática (2), errores innatos en la síntesis primaria de ácidos biliares debidos a diferentes compuestos (3), linfoma de Hodkin, linfoma de células del manto, mucopolisacaridosis, entre otras.

En el caso de México, cada año COFEPRIS ha emitido listados con los medicamentos huérfanos que se han autorizado desde el 2009 hasta el 2019, quedando de la siguiente manera:



Figura 8: datos tomados de COFEPRIS. Listados de Registros Sanitarios de Medicamentos <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/registros-sanitarios-medicamentos>

En el 2009 los 3 oficios que se reflejan en la gráfica eran inicialmente registros sanitarios, sin embargo, cambiaron a reconocimientos de producto huérfano debido a lo que se empezó a revisar y establecer en el mismo año respecto a los requisitos que debían cumplir medicamentos para ser considerados como huérfanos. En el 2011 uno de los 7 productos huérfanos cambió a registro sanitario; lo mismo pasó con uno de los oficios del 2015.

El gráfico anterior no muestra alguna tendencia de crecimiento o disminución en los oficios de reconocimiento de producto huérfano, sin embargo, es interesante observar que del 2009 al 2010 hubo un crecimiento muy importante. Lo anterior se puede deber a que justo en ese periodo se revisaron muchos casos basándose en el primer acuerdo que hubo entre COFEPRIS y CANIFARMA sobre los requisitos que debían cumplir este tipo de medicamentos. En los últimos dos años se ha otorgado una menor cantidad de oficios de reconocimiento de producto huérfano.

Así como en la UE, en México se nota la amplia competencia entre las industrias farmacéuticas al tener cierto número de oficios de reconocimiento de producto huérfano a su favor. A continuación, se muestra una gráfica con las principales compañías farmacéuticas en México que comercializan medicamentos:



Figura 9: datos tomados de COFEPRIS. Listados de Registros Sanitarios de Medicamentos

<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/registros-sanitarios-medicamentos>

En el dato "Takeda" se consideraron los oficios de reconocimiento de productos huérfanos pertenecientes a Takeda México, Shire Pharmaceuticals México y Baxalta México. Estas últimas adquiridas por Takeda en el 2019.

Al comparar la gráfica de las industrias farmacéuticas que tienen mayor número de autorizaciones de comercialización de productos huérfanos tanto en la EU como en México, encontramos en común a Takeda, Novartis y Pfizer como líderes en este tipo de medicamentos.

Revisando las indicaciones que tienen los medicamentos reconocidos y comercializados como huérfanos en México, las afecciones que se tratan principalmente son:

De acuerdo a las enfermedades actualmente reconocidas como “raras” en México, las cuales son 20, actualmente se tienen autorizados tratamientos para la Mucopolisacaridosis II (con idursulfasa), Enfermedad de Fabry, Gaucher, Hurler y Hunter, entre otros.

De acuerdo con información publicada por la COFEPRIS en el 2017, el porcentaje de medicamentos huérfanos en México dependiendo de su fabricación, es la siguiente:

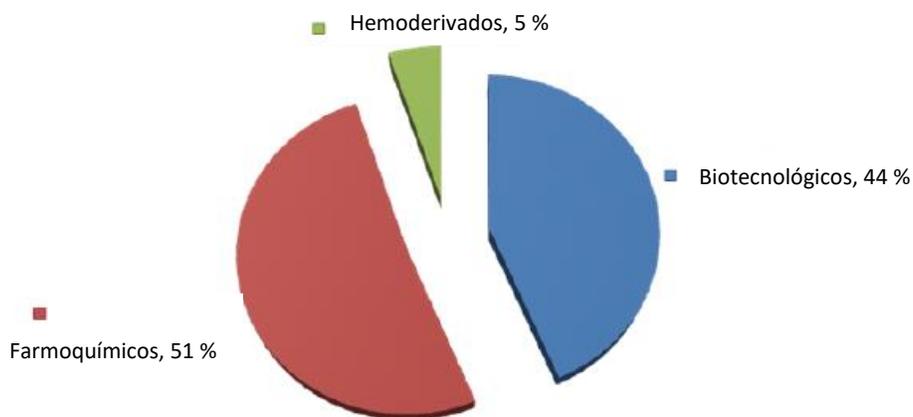


Figura 10: naturaleza de medicamentos huérfanos en México

Funcionalidad del sistema de incentivos

La designación huérfana en la UE, no indica la aprobación del uso del medicamento para la condición designada, primero se necesitan satisfacer criterios de eficacia, seguridad y calidad para la concesión de la autorización de comercialización como medicamento, por ello requieren de la realización de ensayos clínicos. Tal y como ocurre con los otros medicamentos, únicamente una de cada 100,000 moléculas investigadas consigue llegar al mercado. Este hecho tiene dos grandes inconvenientes: el tiempo (se necesitan de 12-13 años desde la síntesis del fármaco potencial hasta su comercialización) y el costo (la media de costo de un nuevo medicamento es de 1,200-15,000 millones de euros). El riesgo y el costo del desarrollo de un nuevo medicamento destinado al tratamiento de enfermedades raras, va a ser mayor debido a que no existe conocimiento previo ni una muestra grande para el desarrollo clínico. Debido a lo anterior, es que en la UE existen incentivos en la industria para que estos quieran hacer investigación que les resulte rentable.

Algunas empresas farmacéuticas han visto una oportunidad en el procedimiento de autorización de medicamentos huérfanos y el trato preferente que les conceden las autoridades regulatorias en la UE. Prescrire Internacional (2016) advierte que “la dinámica general de la investigación de fármacos está cambiando a medida que las empresas tratan de maximizar las ganancias dedicando cada vez más parte de sus recursos a las enfermedades “raras”... las empresas saben que esta estrategia les permite exigir precios exorbitantes y ejercer presión sobre las autoridades para reducir los requisitos reglamentarios. Esto está muy lejos de la investigación diseñada para atender las necesidades de salud de la población”. Un aspecto que se ha observado con estas

estrategias es que las empresas usan la ayuda de los avances en genómica para beneficiarse con sus medicamentos con designaciones huérfanas, esto debido a que cada vez se segmentan más las poblaciones respecto a sus enfermedades para poder obtener la autorización de comercialización de una manera mucho más rápida y a costos más altos, sin contar con todas las ventajas que se les da como reducciones en los costos de trámites regulatorios y la exclusividad de mercado. De acuerdo con Campillo y Peiró (2009) “El sistema de incentivos en investigación y desarrollo a la EU, permite que medicamentos normales sean designados como huérfanos en un principio para posteriormente incrementar las indicaciones de los mismos. Este fenómeno se produce mediante el “targeting” (diseño de un fármaco en un subgrupo de pacientes cuando hay otros en la misma situación) y el “subsetting” (dividir una enfermedad en muchas subcategorías), lo cual es especialmente llamativo para los fármacos oncológicos”⁵⁶

De acuerdo a la gráfica 6 de porcentajes de medicamentos huérfanos autorizados para comercializar en la UE de acuerdo a su clasificación ATC, se puede observar que el 38% de medicamentos con designación huérfana son precisamente los oncológicos. Cabe destacar que en muchos de ellos se observa el tratamiento repetido de diferentes afecciones específicas que al final se relacionan con una enfermedad en común como lo son fibrosis quística, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, entre otras. Lo anterior respalda el hecho de que se segmentan demasiado las enfermedades para que los medicamentos tengan la oportunidad de obtener una designación huérfana y tener todas las ventajas que esto conlleva.

En el caso de México, a pesar de que no se cuenta con subsidios, existen algunas ventajas al obtenerse una autorización de reconocimiento huérfano. Por ejemplo, en cuanto a los estudios clínicos, al tratarse de indicaciones huérfanas, hay una mayor flexibilidad en el diseño de los mismos porque los pacientes que las presentan son pocos y muchas veces no es suficiente para cubrir los diseños clínicos comunes.

Es importante mencionar que la mayoría de la industria farmacéutica en México que cuenta con oficinas de reconocimiento de productos huérfanos, son extranjeras, por lo cual sus productos han sido desarrollados y aprobados en otros países. Debido a esta “ventaja”, COFEPRIS es más flexible con los mismos dado que les pide los reconocimientos que ya obtuvieron de Agencias Regulatorias Reconocidas para poder tomarlas en cuenta.

El tema anterior hace más difícil poder tener como incentivo en la industria farmacéutica temas sobre investigación o ayuda en los protocolos, ya que los medicamentos ya fueron desarrollados en otros países y únicamente se busca adaptarlos a México.

Acceso a medicamentos huérfanos en México y la UE

En México, desde hace más 15 años se encuentran disponibles tratamientos para enfermedades raras por depósito lisosomal, síndromes de baja prevalencia, así como para algunos tipos de cáncer como el melanoma, el mieloma múltiple o el tumor del estoma gastrointestinal (GIST) y algunas variantes de hemofilia. Sin embargo, nuestro país aún cuenta con barreras de acceso oportuno a medicamentos huérfanos a través del sistema público de salud. La principal barrera es que no se cuenta con una legislación específica para la aprobación e inclusión de medicamentos huérfanos a los cuadros básicos, la asequibilidad para los pacientes y la garantía de acceso oportuno.

Recientemente (2017) como un primer paso para la búsqueda de mejores opciones y acceso en beneficio de los pacientes con enfermedades raras en México, se creó una subcomisión para el análisis, evaluación, registro y seguimiento de las enfermedades raras; el establecimiento de criterios diagnósticos y la estandarización de la atención para garantizar a los pacientes con enfermedades raras calidad y continuidad en su atención médica. Gracias a esta subcomisión se evalúa la inclusión de enfermedades raras nuevas de tal modo que, existe la posibilidad de que más medicamentos existentes en otros países puedan intentar obtener oficios de reconocimiento de producto huérfano en el país.

Un tema que va ligado con la accesibilidad de medicamentos huérfanos, es la publicidad o difusión que se les da a los mismos. Ya que las enfermedades raras son de baja prevalencia y varían de un país a otro, es complicado encontrar líderes de opinión dentro de la comunidad médica y científica con la suficiente experiencia y conocimiento sobre dichas enfermedades. Una opción importante que puede funcionar es la creación de unidades de referencia en determinados hospitales de especialidades lo cual va a conllevar un compromiso político y económico. También es importante que tener en cuenta las peculiaridades de acceso de los medicamentos huérfanos y su necesidad de integración en el Sistema Nacional de Salud. El poco número de pacientes al que va dirigido hace que el impacto de costo económico por paciente sea muy elevado y esto hace que se tenga de garantizar un acceso equitativo a nivel nacional de estos fármacos.

Tanto en la UE como en México (principalmente México) existen problemas con la accesibilidad de medicamentos. Dada la complejidad de los medicamentos huérfanos, es necesario implementar nuevas políticas que tengan como objetivos reducir las desigualdades al acceso y permitir la sostenibilidad del sistema sanitario. Algo muy importante es que, como ya se mencionó anteriormente, los medicamentos huérfanos que tratan enfermedades raras son realmente costosos, resultando casi por completo inaccesibles para una persona común. Se deben establecer políticas de la mano entre industria-gobierno para poder garantizar que estos medicamentos estén al alcance de las personas que realmente lo necesitan estando en contacto con las diversas organizaciones existentes mediante la decisión de financiación y precio de los mismos.

Es importante también involucrar más a instancias de salud pública en México como lo son IMSS, ISSSTE, etc para que de alguna manera también se incentive a la investigación y el desarrollo en enfermedades raras siendo detectadas mediante estos sistemas de salud pública.

Todo esto debería establecerse en un marco transparente en el que la información esté disponible para poder evaluar el acceso a los medicamentos huérfanos en México (por desgracia, en la actualidad no toda esta información está disponible públicamente).

Conclusiones

Respondiendo a los objetivos planteados en el presente trabajo, se identificó el proceso general que debe cumplir un medicamento huérfano en la UE, de tal manera que el patrocinador debe solicitar primero la designación de medicamento huérfano para que posteriormente, si obtiene dicha designación, se le puedan proporcionar diversos incentivos desde asistencia de protocolo hasta el acompañamiento de todo el proceso por parte de la EMA, así como reducciones de tarifas. Una vez que ya se tiene esta designación y los incentivos, es cuando se solicita la comercialización del mismo.

En el caso de México, no existe una regulación robusta como tal, por lo cual no hay un acompañamiento por parte de COFEPRIS en la autorización del mismo. A manera general, se tiene que cumplir con la entrega de estructura de CTD como parte de la documentación y se debe presentar información que sustente que ese medicamento ya fue aprobado por otras entidades regulatorias internacionales reconocidas.

De manera general, la siguiente tabla presenta las diferencias entre ambas regulaciones de acuerdo a lo estudiado en el presente trabajo:

	Unión Europea	México
Regulación robusta	Desde 1999	En proceso
Asistencia de protocolo	Sí	No existe
Exclusividad de mercado	10 años	No existe
Subsidios	Sí	No existe
Reducción de tarifas	Sí	No se paga para solicitar un reconocimiento de producto huérfano
Incentivos para PYMEs	Sí	No existe
Medicamentos similares	Sí	No existe
Autorización rápida	Sí	Sí
Regulación sobre acceso	En proceso	No existe

México debe contar con una legislación específica y robusta en la que se contemplen todos los requisitos a cumplir para obtener una designación de producto huérfano.

Se necesita la creación de una Comisión específica para la evaluación de medicamentos huérfanos, la cual esté formada por expertos de diferentes áreas y líderes de opinión que a su vez estén relacionados con la reciente CAESER (Comisión de enfermedades raras) y con la COFEPRIS, de tal manera que entre todos puedan evaluar la necesidad de nuevos tratamientos y la inclusión de solicitudes.

Mediante esta comisión nueva se podrían adecuar algunos incentivos que existen en la UE como lo son la parte de subsidios, de tal manera que inclusive puede existir colaboración entre industria-gobierno-universidades en México. La comisión sugerida puede ayudar con la elaboración de ciertos protocolos ya que es imperativo que estos se adapten a México, principalmente en la parte de estudios clínicos.

Se debe establecer cierta armonización a nivel internacional entre México y otras agencias regulatorias en este sentido, de tal manera que, así como en la UE se solicita la designación huérfana simultáneamente con FDA, etc, se pueda hacer lo mismo con México para poder tener una opinión más homogénea entre las agencias.

Se deben tomar en cuenta como referencia, algunos incentivos que tiene la UE, principalmente para poder aprovechar medicamentos que ya fueron aprobados en otros países, pero adaptando la parte de la investigación clínica en México para los mismos.

Se debe reformar el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Publicidad para contemplar a este tipo de medicamentos, ya que, basándose en lo que actualmente existe, la industria puede deducir que para materiales publicitarios se debe meter un aviso ante COFEPRIS, sin embargo, no hay como tal algo que especifique cómo se debe hablar con los especialistas en las enfermedades raras, así mismo, es importante incluir en el mismo cómo hacer difusión de estos padecimientos y los medicamentos huérfanos relacionados con asociaciones de pacientes e instituciones de salud en las que sea administrado.

Es necesaria la elaboración de una legislación específica para la aprobación e inclusión de los medicamentos huérfanos en cada una de las instituciones públicas de salud, para asegurar el acceso y la asequibilidad de los mismos.

Referencias

1. Sarnola, K., Ahonen, R., Martikainen, J.E., Timonen, J. (2018). Policies and availability of orphan medicines in outpatient care in 24 European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology* 74:895–902. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2457-x>
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2015). Punto Farmacológico No. 93: Enfermedades raras y medicamentos huérfanos.
3. Ley General de Salud. DOF 22 de junio de 2017
4. Orphanet (2010). Sobre medicamentos huérfanos <http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/sobre-medicamentos-hu%C3%A9rfanos/> [Consultado el 8 de junio de 2019]
5. Eurordis (2014). Promover el desarrollo de un medicamento huérfano <https://www.eurordis.org/es/content/promover-el-desarrollo-de-un-medicamento-huerfano> [Consultado el 8 de junio de 2019]
6. COFEPRIS (2018). Medicamentos huérfanos http://www.femexer.org/wp-content/uploads/presentaciones/COFEPRIS-MMHH_por-Quim-Alfonso-Olvera-Salas.pdf [Consultado el 9-SEP-2018]
7. FEMEXER <http://www.femexer.org/que-es-enfermedad-rara/> [Consultado el 11 de noviembre de 2018]
8. EURORDIS qué es una enfermedad rara <https://www.eurordis.org/es/content/%C2%BFque-es-una-enfermedad-rara> [Consultado el 11 de noviembre de 2018]
9. FEDER <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras> [Consultado el 11 de mayo de 2023]
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2015). Punto Farmacológico No. 93: Enfermedades raras y medicamentos huérfanos.
11. EURODIS (2005) Rare diseases: understanding this Public Health priority www.eurordis.org [Consultado el 11 de junio de 2023]
12. CSG. Listado de enfermedades raras http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/enfermedades-raras/Listado/Lista_Enfermedades_Raras_2018.pdf Publicado el: 14 de junio de 2018
13. Acuerdo de creación de la Comisión para análisis, evaluación, registro y seguimiento de las enfermedades raras. DOF 19 de enero de 2017
14. REGLAMENTO Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras. DOF 24 de marzo de 2017 http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5477535&fecha=24/03/2017
15. Consejo de Salubridad general (2017) LINEAMIENTOS PARA LA DEFINICIÓN, EXCLUSIÓN DE ENFERMEDADES RARAS.

16. REGLAMENTO (CE) No 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 22/01/2000, L 18/2
17. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Ing=ES
[Consultado 11 de noviembre de 2018]
18. Global prescription orphan drug annual growth in revenues from 2011 to 2024
<https://www.statista.com/statistics/373350/growth-per-year-of-global-orphan-prescription-drug-revenues/> [Consultado 14 de octubre de 2018]
19. EMA (2016) El sistema europeo de regulación de medicamentos. Un enfoque uniforme para la regulación de los medicamentos en toda la Unión Europea EMA/716925/2016.
20. EMA. Solicitud de designación de medicamento huérfano
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/applying-orphan-designation> [Consultado 13 de septiembre de 2018]
21. EMA (2014). Directriz sobre el formato y el contenido de las solicitudes de designación como medicamentos huérfanos y sobre la transferencia de designaciones de un patrocinador a otro.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/2014-03_guideline_rev4_final.pdf [Consultado 13 de septiembre de 2018]
22. EMA (2019) Scientific advice and protocol assistance <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance> [Consultado 13 de septiembre de 2018]
23. EMA (2019) Orphan incentives <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives> [Consultado 19 de octubre de 2018]
24. General principles EMA-FDA Paralell scientific advice (human medicines). EMA/309801/2017
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/general-principles-european-medicines-agency-food-drug-administration-parallel-scientific-advice_en.pdf [Consultado 08 de noviembre de 2018]
25. FDA (2013). SOPP 8001.6: Procedures for Parallel Scientific Advice with European Medicines Agency (EMA), versión 2, <https://www.fda.gov/media/87478/download> [Consultado 22 de noviembre de 2018]
26. Reglamento (CE) No 847/2000 de la Comisión de 27 de abril de 2000 por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica»
27. EMA. Research & Innovation. Portal H2020 Manual.
https://ec.europa.eu/research/participants/docs/h2020-funding-guide/index_en.htm
[Consultado 15 de julio de 2018]
28. FEDER (2017). Estado de situación de la investigación en enfermedades raras en España. CIF G91018549 Declarada de utilidad Pública el 26 de Marzo de 2010 <https://enfermedades->

raras.org/images/doc/obser/INFORME-SITUACION-DE-LA-INVESTIGACION-EN-ER-EN-ESPANA.pdf [Consultado 27 de julio de 2018]

29. EMA Incentivos para PYMES <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/supporting-smes> [Consultado 26 de octubre de 2018]
30. Reglamento (CE) N o 2049/2005 DE LA COMISIÓN de 15 de diciembre de 2005 por el que se establecen, de conformidad con el Reglamento (CE) no 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, normas relativas al pago de tasas y la recepción de asistencia administrativa de la Agencia Europea de Medicamentos por parte de micro, pequeños y medianas empresas <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:329:0004:0007:EN:PDF> [Consultado 15 de julio de 2018]
31. EMA (2019). Scientific guidelines <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines> [Consultado 23 de julio de 2018]
32. EUPATI. Academia Europea de Estudiantes (2015). Desarrollo no clínico: principios básicos <https://www.eupati.eu/es/registro/desarrollo-no-clinico-principios-basicos/> [Consultado 15 de julio de 2018]
33. EMA (2019) Submitting annual reports on medicine development <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/submitting-annual-reports-medicine-development> [Consultado 24 de enero de 2019]
34. EMA (2019). Orphan designation: Overview <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> [Consultado 24 de enero de 2019]
35. EMA (2019). Applying for marketing authorisation: orphan medicines <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/orphan-medicines/applying-marketing-authorisation-orphan-medicines> [Consultado 24 de enero de 2019]
36. Garjón Parra, J. (2015). BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA Medicamentos huérfanos: regulación y controversias, Vol. 23, Nº 1 https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/031845D7-9D51-43BD-9F49-DDCF8F92DD7D/325783/Bit_v23n1.pdf [Consultado 24 de enero de 2019]
37. EURORDIS (2014). Promover el desarrollo de un medicamento huérfano <https://www.eurordis.org/es/content/promover-el-desarrollo-de-un-medicamento-huerfano> [Consultado 03 de febrero de 2019]
38. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES (2008). Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity
39. EURORDIS (2014). Acceso a los medicamentos huérfanos <https://www.eurordis.org/es/content/acceso-los-medicamentos-hu%C3%A9rfanos-0> [Consultado 15 de febrero de 2019]

40. Zamora, B., Maignen F., O'Neill, P., Mestre-Ferrandiz, J., Garau, M. (2017). Comparing Access to Orphan Medicinal Products (OMPs) in the United Kingdom and other European countries; Office of Health Economics. Consulting Report London.
41. Detiček, A., Locatelli, I., Kos, M. (2018) Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries, Value in Health, Volume 21, Issue 5, Pages 553-560, ISSN 1098-3015, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.007>
42. Mestre-Ferrándiz, J., Iniesta, M., Trapero-Bertran, M., Espín, J., Brosa, M. (2019) Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España. Gaceta Sanitaria, ISSN 0213-9111 <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.02.008>
43. Malinowski, KP., Kawalec, P., Trabka, W., Sowada, C., y Pilc, A. (2018). Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. Front Pharmacol, 9, 1263. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01263>
44. Adkins, E. M., Nicholson, L., Floyd, D., Ratcliffe, M., Chevrou-Severac, H. (2017). Oncology drugs for orphan indications: how are HTA processes evolving for this specific drug category? Clinicoecon. Outcomes Res. 9, 327–342. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S134230>
45. Secretaría de Economía (2013). Industria Farmacéutica. Unidad de inteligencia de negocios. ProMéxico, 1ed, pág 13.
46. Cano Moreno, L.D., Olivera Salas, A. (2017) Medicamentos huérfanos (presentación de COFEPRIS) https://www.academia.edu/9538000/MEDICAMENTOS_HUÉRFANOS [Consultado 15 de febrero de 2019]
47. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8 ed. México; 2006.
48. CANIFARMA (2015). BENEFICIOS DE SER AFILIADO A CANIFARMA <https://www.canifarma.org.mx/afiliados.html> [Consultado 27 de febrero de 2019]
49. CANIFARMA (2010). CANIFARMA. Informe anual: Comisión de Asuntos Sanitarios y Normatividad. Ejercicio 2010. http://www.canifarma.org.mx/descargables/00_eventos/INFORMES_DE_COMISIONES_Y_SECCIONES_2010/04_Asuntos_Sanitarios_y_Normatividad.pdf [Consultado 20 de noviembre de 2018]
50. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. (2013)
51. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones. DOF: 06/05/2013 http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5298031&fecha=06/05/2013 [Consultado 20 de noviembre de 2018]

52. COFEPRIS. CAS. (2016). Índice de la documentación para ingreso de solicitud de reconocimiento de medicamento huérfano.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/183778/INDICE_MEDICAMENTOS_HU_RFA_NO.pdf [Consultado 17 de octubre de 2018]
53. Oficio circular No. CAS/19/18. Criterios que se deberán observar para la evaluación de los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación que se acompañen a las solicitudes de modificaciones, prórrogas y registros sanitarios de medicamentos.
54. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF: 19/07/2017 http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017 [Consultado 15 de noviembre de 2018]
55. COFEPRIS. CNFV (2018). Guía de farmacovigilancia para la elaboración de planes de manejo de riesgos. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/286658/01_NOM-220_Gu_aPMRVerFin_2018-01-11.pdf [Consultado 22 de enero de 2019]
56. <https://books.google.com.mx/books?id=kB9zDwAAQBAJ&pg=PA108&dq=medicamentos+hu%C3%A9rfanos&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiNIYbcovrkAhUFLqwKHXXKFBQsQ6AEIVDAI#v=onepage&q=medicamentos%20hu%C3%A9rfanos&f=false> [Consultado 22 de enero de 2019]
57. Política de enfermedades raras en la UE <https://www.eurordis.org/es/politica-de-la-ue> [Consultado 21 de agosto de 2018]
58. Boletín de la OMS: Unidos para combatir las enfermedades raras <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/> [Consultado 15 de agosto de 2018]
59. COFEPRIS fortalece la oferta de medicamentos para enfermedades raras <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/cofepris-fortalece-la-oferta-de-medicamentos-para-enfermedades-raras-149385?idiom=es> [Consultado 18 de noviembre de 2018]