

## **Desafíos en el empleo de los medicamentos huérfanos**

### Challenges in the employment of the orphan medications

Ivo Heyerdahl-Viau<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8252-2552>

1. Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México. México.

\* Autor para la correspondencia: [ivoheyerdahl@gmail.com](mailto:ivoheyerdahl@gmail.com)

#### **RESUMEN**

Las enfermedades raras son aquellas que tienen baja prevalencia y que, por lo tanto, el desarrollo de medicamentos para tratarlas no es rentable para las empresas farmacéuticas debido a la baja demanda. A pesar de que ya se cuenta con diferentes políticas públicas alrededor del mundo para incentivar a las industrias farmacéuticas a investigar estos medicamentos, conocidos como medicamentos huérfanos, su desarrollo conlleva muchas dificultades en las evaluaciones clínicas y el precio final para el público es muy elevado. Si bien en años recientes se ha planteado el uso de tecnología de impresión en 3D para producir estos medicamentos o incluso recurrir a otros medicamentos previamente aprobados para tratar enfermedades raras, existe un historial de mal uso de las legislaciones por parte de las empresas con el fin de generar beneficios comerciales, por lo que estas políticas deben reforzarse para que cumplan su propósito; ayudar a una población muy vulnerable. El objetivo del presente texto es exponer los resultados de una revisión documental sobre el panorama científico y sociopolítico en el que se encuentra el problema de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, así como las posibles soluciones que se están desplegando para abordarlo. Deriva de un estudio que se desarrolla en el momento actual en la Universidad Autónoma Metropolitana, de Ciudad de México.

**Palabras clave:** enfermedades raras; producción de medicamentos sin interés comercial; años de vida ajustados por calidad de vida; impresión tridimensional.

## **ABSTRACT**

The strange illnesses are those that have low prevalence and that, therefore, the development of medications to treat them is not profitable for the pharmaceutical companies due to the drop demands. Although it is already counted with different political public around the world to motivate to the pharmaceutical industries to investigate these medications, well-known as orphan medications, their development bears many difficulties in the clinical evaluations and the final price for the public it is very high. Although in recent years he/she has thought about the use of impression technology in 3D to produce these medications or even to appeal to other medications previously approved to treat strange illnesses, a record of wrong use of the legislations exists on the part of the companies with the purpose of generating commercial benefits, for what these politicians should be reinforced so that they complete its purpose; to help a very vulnerable population. The objective of the present text is to expose the results of a documental revision on the scientific and sociopolitical panorama in which is the problem of the strange illnesses and the orphan medications, as well as the possible solutions that they are spreading to approach it. It derives of a study that is developed in the current moment in the Metropolitan Autonomous University, of Mexico City.

**Keywords:** rare diseases; orphan drug production; quality-adjusted life years; three-dimensional printing.

**Recibido:** 27/02/2023

**Aprobado:** 11/10/2023

## **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades raras afectan a un grupo poblacional muy pequeño, pero que no debe ser desatendido por los sistemas de salud. El desarrollo de una farmacoterapia efectiva para tratar estas afecciones conlleva a muchas dificultades y el precio al público suele ser muy elevado, por lo que deben implementarse estudios fármaco económicos y mejorar las políticas públicas para la asequibilidad de estos medicamentos alrededor del mundo.

Enfermedad rara es aquella que tiene una baja prevalencia en comparación con la mayoría; se estima que afectan solo un aproximado del 6 % de la población, sin embargo, cuando esta cifra se extrapola a números reales, se traduce a más de 470 millones de personas que padecen alguna de ellas.<sup>(1)</sup> Se estima que alrededor del 80 % de estas enfermedades son genéticas, el 50 % afecta a la población infantil y el 30 % muere antes de cumplir los cinco años.<sup>(2)</sup> Si bien existe farmacoterapia para tratar estos padecimientos, el desarrollo y producción de cualquier medicamento son procesos caros y, debido a que la industria farmacéutica aspira a ser el negocio más rentable,<sup>(3)</sup> estos medicamentos, conocidos como medicamentos huérfanos, al ser de baja demanda, son muy costosos y, en ocasiones, discontinuados.<sup>(4)</sup>

El objetivo del presente texto es exponer los resultados de una revisión documental sobre el panorama científico y sociopolítico en el que se encuentra el problema de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, así como las posibles soluciones que se están desplegando para abordarlo. Deriva de un estudio que se desarrolla en el momento actual en la Universidad Autónoma Metropolitana, de Ciudad de México.

## DESARROLLO

### Enfermedades raras

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una enfermedad rara como aquella que afecta a menos de cinco personas por cada 10 000 habitantes y tiene identificadas más de 7 000 de ellas.<sup>(5)</sup> Por otro lado, la Food and Drug Administration (FDA) define las enfermedades raras como aquellas que afectan a menos de 200 000 personas en los Estados Unidos de América (EUA),<sup>(4)</sup> mientras que la Unión Europea considera una

enfermedad rara cuando afecta a 1 de cada 2 000 personas.<sup>(6)</sup> Asimismo, la rareza de las enfermedades también depende de la zona geográfica. Por ejemplo, en EUA se considera la tuberculosis como enfermedad rara a pesar de que es una de las diez principales causas de muerte a nivel mundial.<sup>(6)</sup> Sin embargo, independientemente de la definición, es evidente que se trata de afecciones que, debido a su baja frecuencia, no son prioridad para los sistemas de salud y, debido a que se sabe poco sobre ellas, su diagnóstico y tratamiento son difíciles y costosos.

### **Medicamentos huérfanos y las políticas que favorecen su desarrollo**

Medicamentos huérfanos son aquellos que se emplean para tratar enfermedades raras debido a que su desarrollo no es lucrativo y muchos son discontinuados debido a que no tienen el apoyo financiero para mantener su producción.<sup>(4)</sup> El concepto de enfermedad rara surgió al mismo tiempo que el de medicamento huérfano, pues en 1983, cuando se creó la Orphan Act, se definió la primera como aquella que es tan infrecuente en EUA, que no hay expectativa de que el costo de desarrollo y producción de un medicamento para su tratamiento pueda ser reembolsado a través de las ganancias obtenidas de su venta.<sup>(7)</sup>

La Orphan Act es una ley que provee incentivos económicos a las industrias farmacéuticas para que desarrollen medicamentos huérfanos. Para ello, los patrocinadores deben presentar una solicitud de designación y, en caso de cumplir con los requisitos, la FDA designa al fármaco como huérfano,<sup>(8)</sup> lo que se traduce en beneficios como créditos fiscales de hasta 50 % por los gastos de investigación y desarrollo (I+D) y gozar de un periodo de exclusividad de mercado de siete años en caso de que el medicamento sea aprobado,<sup>(9)</sup> a diferencia del resto, que tienen un derecho de 20 años.<sup>(10)</sup> Hoy, la FDA ha aprobado más de 700 fármacos huérfanos desde la creación de Orphan Act, lo cual representa todo un éxito, pues en los 17 años anteriores a la creación de esta ley, únicamente se tenían aprobados 47 destinados a tratar enfermedades raras, de los cuales solo 10 fueron financiados por la industria farmacéutica, mientras que los otros, lo fueron por fondos o agencias federales.<sup>(11)</sup>

Ese tipo de políticas se ha implementado en otras partes del mundo. Por ejemplo, en el año 2 000, la Unión Europea aprobó un reglamento para favorecer e incentivar el desarrollo de estos medicamentos, lo cual incluye apoyo económico al proceso de I+D,

programas de investigación comunitarios, políticas de acceso a esos medicamentos y una exclusividad de mercado de diez años para los medicamentos innovadores. A partir de ese año, más de 1 300 medicamentos en vías de investigación se han designado como huérfanos y 90 de ellos ya fueron aprobados.<sup>(12)</sup>

### **Limitaciones de los ensayos clínicos de medicamentos huérfanos**

Pese a los esfuerzos de gobiernos y organizaciones para incentivar la I+D de estos medicamentos, existen otros desafíos que son más difíciles de resolver mediante ayudas de terceros. Por ejemplo, en la etapa de pruebas clínicas para la evaluación de cualquier medicamento nuevo, se cuenta con tres fases antes que este se apruebe:

Fase I: Llevada a cabo con pocos voluntarios sanos (20-80) para evaluar la seguridad y dosis.

Fase II: Llevada a cabo con una población de humanos más grande, esta vez compuesta por pacientes que padecen la enfermedad para la cual se utiliza el medicamento para evaluar su eficacia y efectos secundarios.

Fase III: Llevada a cabo en un grupo más grande de pacientes (300 – 3,000).<sup>(13)</sup>

Por lo tanto, en estos estudios se requiere evaluar el medicamento huérfano en pacientes que padecen la enfermedad rara, ante lo cual se presenta la evidente dificultad de que existe un número muy pequeño de pacientes y muchos de ellos están geográficamente dispersos o desconocen que la padecen, por lo que el reclutamiento de voluntarios es difícil. Además, como se mencionó, muchas afectan a una población pediátrica, lo cual dificulta la aceptabilidad del diseño de estudio ante las autoridades regulatorias encargadas de las consideraciones éticas.<sup>(14)</sup> Esto suele conducir a que tanto el diseño como los resultados de la investigación clínica de los medicamentos huérfanos presenten muchas deficiencias y aun así sean aceptados.<sup>(15)</sup>

Como consecuencia, cuando se trata de medicamentos huérfanos, es más fácil que se acepte menor calidad de la evidencia de eficacia y seguridad clínica, así como una mayor incertidumbre sobre su rentabilidad y precios más altos.<sup>(16)</sup> De hecho, se estima que solo el 66 % de los 2 233 medicamentos huérfanos designados como tal en el periodo de entre 2000 – 2019 han mostrado beneficios significativos.<sup>(17)</sup>

## **Costos y precios de los medicamentos huérfanos**

El desarrollo y producción de medicamentos huérfanos no es el único paso limitante para que el paciente cuente con una farmacoterapia adecuada para tratar su enfermedad, ya que siguen presentándose problemas una vez que el medicamento ha sido aprobado y lanzado al mercado. Es necesario aclarar cinco conceptos que se emplean en el estudio del mercado de cualquier producto o servicio:

- El costo, monto monetario empleado para producir un producto o servicio.
- El precio, monto monetario que el público paga para adquirir el producto o servicio, establecido de manera tal que haya un margen de beneficio y ganancia para el productor, por lo que este monto monetario es mayor al del costo.<sup>(18)</sup>
- La disponibilidad, que hace referencia a la medida con la que se puede recibir el producto o servicio con un tiempo de espera razonable.
- La accesibilidad, que hace alusión a la capacidad de recibir el producto o servicio en términos de proximidad o conveniencia en llegar a este servicio.
- La asequibilidad, que se refiere a la medida en que una persona tiene los recursos suficientes para pagar el producto o servicio.<sup>(19)</sup>

Gracias a las políticas públicas, se favorece el desarrollo de los medicamentos huérfanos, así como su disponibilidad y accesibilidad, una vez aprobados y lanzados al mercado. Sin embargo, debido a que estos medicamentos son de baja demanda, los fabricantes fijan precios altos a tales productos para poder compensar los costos de su elaboración, por lo que suelen no ser asequibles para los pacientes.<sup>(20)</sup> De hecho, los medicamentos huérfanos son algunas de las farmacoterapias más costosas que hay en el mercado; se estima que el costo promedio por paciente por año es 4.8 veces mayor para medicamentos huérfanos que para el resto de las farmacoterapias.

En términos de valor monetario, en 2017 se estimó que las ventas de estos medicamentos representaron 125 billones de dólares, lo que representó el 15.9 % de las ventas de medicamentos de patente,<sup>(11)</sup> lo cual es considerable si se toma en cuenta que estas enfermedades afectan a solo el 6 de la población mundial.<sup>(1)</sup> Además, es necesario considerar que los sistemas de referencia de precios externos hacen que los medicamentos tengan precios similares en diferentes países a pesar de las diferencias

de ingreso de cada región, por lo que son aún menos asequibles en países de bajos ingresos.<sup>(21)</sup> Por lo tanto, se ha sugerido que las políticas dirigidas a medicamentos huérfanos no deben solo enfocarse en subsidiar el costo de desarrollo de la farmacoterapia, sino también en reducir los precios al público.<sup>(22)</sup>

Este problema se ha reducido en algunas partes del mundo gracias los seguros médicos y a sistemas de reembolso. Por ejemplo, en China se cuenta con un Seguro Médico Básico Nacional, una Lista Nacional de Medicamentos de Reembolso y un sistema nacional para enfermedades raras y, gracias a estos avances políticos, la accesibilidad y asequibilidad de medicamentos huérfanos en ese país se ha mejorado notablemente<sup>(23,24)</sup> e incluso se ha reducido la brecha de asequibilidad entre zonas urbanas y rurales, con una proporción de mejora en la accesibilidad y asequibilidad de 39.4 % y 32.3 %; respectivamente, para el año 2020, lo cual sigue siendo bajo, pero representó un aumento con respecto a años anteriores.<sup>(24)</sup>

A pesar de todo, existen muchas variaciones en los sistemas de reembolso y los seguros médicos dependiendo de cada país, incluso entre aquellos países que pertenecen a una misma zona geográfica y que son considerados países de primer mundo. Esto es muy evidente en países de la Unión Europea, ya que mientras Alemania, Francia, Italia y Países Bajos reembolsan más de 100 medicamentos huérfanos, Inglaterra reembolsa 68, Escocia 55, Gales 47 y Armenia 0.<sup>(25)</sup>

Lo anterior resultar irónico, pues aunque la Unión Europea tiene su propia definición de lo que son las enfermedades raras<sup>(6)</sup> e incluso cuenta con un reglamento para incentivar el I+D de los medicamentos que tratan estas enfermedades y con políticas para mejorar su accesibilidad,<sup>(12)</sup> no dispone de políticas homogéneas para regular su asequibilidad y reembolso para los pacientes que son quienes deben beneficiarse con estos productos, lo cual es preocupante ya que se estima que en este continente existen 30 millones de habitantes con enfermedades raras, lo que representa alrededor del 10 % del total de este grupo de pacientes.<sup>(25)</sup>

Por otro lado, si bien es ideal que se ejecuten estudios fármaco económicos cuando un medicamento se está desarrollando, en algunos países como Bélgica, los análisis de tal índole no son obligatorios cuando se trata de estos medicamentos.<sup>(16)</sup> En uno los pocos estudios disponibles en este orden, se observó que el costo por llevar a cabo estudios

clínicos es solo la mitad del costo respecto a los estudios clínicos de medicamentos no huérfanos, sin contar el impacto financiero de la FDA; por lo que, de acuerdo con los propios autores, los costos señalados podrían estar sobreestimados.

Los autores discuten que ello puede deberse a que las características de los ensayos clínicos son diferentes para ambos tipos de medicamento, ya que los grupos de pacientes son más grandes para los ensayos clínicos para los medicamentos no huérfanos y, de hecho, muchos medicamentos huérfanos no se evalúan en ensayos clínicos de fase III, lo que representa un ahorro de dinero. Sin embargo, esto no significa que el precio al público sea injustamente elevado, pues no solo depende del costo del I+D y de la producción sino también de la demanda, pues aún si un medicamento huérfano tiene un costo de desarrollo bajo, puede requerir de precios muy altos para recuperar ese costo si la población de pacientes es pequeña.<sup>(26)</sup>

Para establecer precios razonables, es necesario realizar el análisis a partir de la relación de costo-efectividad, es decir, de rentabilidad. Este análisis compara los costos y los efectos en la salud de una terapia<sup>(27)</sup> y brinda el resultado final en forma de una relación de costo-efectividad incremental o lo que es lo mismo, cuánto costaría extender la vida del paciente 1 año con la mejor calidad de vida posible.<sup>(28)</sup>

En este punto es necesario revisar el concepto de utilidad, que se refiere a la preferencia del público hacia un producto o servicio. En estudios fármaco económicos, las medidas de utilidad toman en cuenta los efectos positivos y negativos de una intervención terapéutica específica con rangos de valor de 0 (muerte) a 1 (perfecto estado de salud).<sup>(29)</sup> El valor de utilidad se emplea para obtener el año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés), la cual es una medida del valor de las ganancias en salud. Le otorga un único valor numérico a la duración y calidad de vida de un paciente ante una intervención terapéutica (es decir, ganancias en salud ante esa terapia) y se calcula multiplicando el cambio en el valor de utilidad inducido por el tratamiento por la duración del efecto de este.<sup>(30)</sup>

$$\#QALYs \text{ ganados} = (\text{valor de utilidad})(\text{años ganados})$$

Para calcular la relación costo-efectividad incremental por QALY (Imagen 1), se divide el costo de incrementar un año de vida entre el valor de utilidad.<sup>(28)</sup>

**Imagen 1** Relación costo-efectividad incremental por QALY

$$\text{Costo/QALY} = \frac{\text{Relación costo-efectividad por año de vida}}{\text{Valor de utilidad}}$$

Fuente: Goldstein DA.<sup>(28)</sup>

El valor QALY se emplea para establecer precios de medicamentos huérfanos. En un estudio en el Reino Unido se estimó que el umbral de rentabilidad de la disposición a pagar (CET) razonable para los medicamentos huérfanos fue de £39,1 K/QALY en el punto de corte, de £78,3 K/QALY en el punto medio y de £937.1 K/QALY para los medicamentos ultra-huérfanos en el punto de corte, que son aquellos empleados para tratar enfermedades ultra-raras; 1 por cada 50,000 personas.<sup>(32)</sup> Con estos datos, el productor puede establecer un precio con la siguiente fórmula:<sup>(31)</sup>

Precio del medicamento huérfano = CET (Bo– Bo/c) + Po/c

Donde:

Bo = Ganancia en salud por paciente ante el medicamento huérfano

Bo/c = Ganancia en salud por paciente ante una terapia alternativa al medicamento huérfano

Po/c = Comparador de precios

Si bien se trata de un estudio enfocado en una región geográfica muy específica, puede servir como modelo para estudios fármaco económicos en otras partes del mundo para fijar los precios máximos.

Por último, es importante señalar que a pesar de que la relación costo-efectividad de los medicamentos huérfanos es baja y los costos incrementales son mucho mayores que para los medicamentos no huérfanos, es importante considerar que debido a que las enfermedades raras suelen ser de gravedad seria y a que los medicamentos huérfanos tienden a ser la única opción terapéutica para tratarlas, estos medicamentos tienen un potencial para grandes mejoras en salud para estos pacientes, lo que significa que generan un mayor aumento en #QALYs comparados con los medicamentos no huérfanos (0.25 y 0.05 QALYs; respectivamente).

Es decir, los medicamentos huérfanos generan mayores ganancias en salud para los pacientes, comparados con los pacientes a los que van dirigidos los medicamentos no huérfanos, pero son menos rentables, porque debido a que cuesta mucho más dinero aumentar los #QALYs de esos pacientes atendiendo a que se trata de una población mucho más pequeña.<sup>(33)</sup>

### **Tecnología de impresión 3D aplicada a medicamentos huérfanos**

En la actualidad, se cuenta con la tecnología de impresión en 3D, la cual consiste en la creación de objetos tridimensionales mediante un proceso de adición sucesiva de un material, capa por capa.<sup>(34)</sup> Esta tecnología tiene gran potencial en el campo de la medicina, pues ya se ha empleado para la construcción personalizada de tejidos u órganos biónicos humanos.<sup>(35)</sup> Sin embargo, una de las aplicaciones médicas más estudiadas es la impresión en 3D de tabletas, ya que es posible formular tabletas multicapa con diferentes fármacos o perfiles de disolución por capa<sup>(36)</sup> y, sobre todo, facilita la práctica de la medicina personalizada, ya que es un método rápido y fácil de ejecutar que permite la rápida y fácil elaboración de tabletas con diferentes dosis.<sup>(37)</sup> En 2015, la FDA aprobó el primer medicamento impreso en 3D, el Spritam®.<sup>(38)</sup>

Pese a los grandes avances que se tienen con esta tecnología, hoy no es un proceso ya adoptado en la industria farmacéutica debido a que la tecnología es muy reciente y aún se tienen cuestionamientos sobre su control, por lo cual no se ha logrado escalar a nivel industrial.<sup>(39)</sup> Sin embargo, esta tecnología sí podría ayudar a hacer frente al problema de las enfermedades raras, pues podría ser útil para elaborar preparaciones magistrales de medicamentos huérfanos.

Las preparaciones magistrales se elaboran en farmacias de acuerdo con una prescripción médica para un paciente específico, lo cual permite la personalización de la farmacoterapia cuando la industria farmacéutica no elabora el medicamento en cuestión de acuerdo con las necesidades del paciente.<sup>(40)</sup> En algunas partes del mundo, como en países europeos, los establecimientos donde se elaboran las preparaciones magistrales son las farmacias comunitarias,<sup>(40,41)</sup> mientras que en otros de América Latina, estos establecimientos se conocen como droguerías.<sup>(42)</sup>

Ya se plantea la posibilidad de que se preparen formulaciones magistrales de fármacos

huérfanos para reducir la carga económica del presupuesto de los sistemas de salud y la industria farmacéutica.<sup>(41)</sup> Sin embargo, una clara limitante es que en ellos no suele contarse con el equipo para elaborar tabletas, las preparaciones magistrales se limitan a formas líquidas o cápsulas rellenas, lo cual constituye una gran desventaja ya que las tabletas son la forma farmacéutica más utilizada debido a su gran practicidad, estabilidad y aceptación por parte de los pacientes.<sup>(43)</sup>

Por lo anterior, se ha sugerido la posibilidad de emplear la tecnología de impresión en 3D en estos establecimientos para elaborar preparaciones magistrales de tabletas<sup>(40)</sup> y otras formas farmacéuticas como cápsulas.<sup>(44)</sup> Por lo tanto, esta tecnología tiene potencial para emplearse en la elaboración de preparaciones magistrales de tabletas de fármacos huérfanos a baja escala en farmacias comunitarias, droguerías y hospitales. Además, esta tecnología se puede aprovechar en la farmacoterapia, porque las tabletas elaboradas con esta técnica tienen excelentes características organolépticas y brindan la posibilidad, respecto al paciente pediátrico, de elegir la forma y el color de su tableta. Asimismo, también se han impreso tabletas y gomas masticables, ideales para infantes con dificultades para tragar.<sup>(45)</sup>

Entonces, si la mayoría de las enfermedades raras afectan principalmente a niños, estos detalles representan mayor humanización y comodidad para ellos, que en muchas ocasiones tienen una esperanza de vida corta. Por ejemplo, en un estudio se empleó la tecnología de impresión en 3D para lograr mejorar el perfil de disolución de la rufinamida, un fármaco huérfano liposoluble, insoluble en agua.<sup>(46)</sup> Además, el 12 de diciembre del 2017, las compañías Aprelia Pharmaceuticals y Cycle Pharmaceuticals firmaron un acuerdo de colaboración para desarrollar y comercializar medicamentos huérfanos empleando la tecnología de impresión en 3D,<sup>(47)</sup> por lo que es esperable que se adopte este enfoque en los próximos años.

### **Reposicionamiento de medicamentos para tratar enfermedades raras**

En años recientes, se sugiere identificar medicamentos aprobados para enfermedades comunes que sean efectivos para tratar alguna enfermedad rara. A este proceso se le conoce como reposicionamiento y representa un ahorro de tiempo y dinero para los investigadores y los sistemas de salud; además, significa un acceso más rápido para los pacientes que padecen de alguna enfermedad rara,<sup>(48)</sup> mientras que el desarrollo de un

nuevo medicamento huérfano toma entre 10 y 15 años, tiene un 10 % de tasa de éxito y un costo de 2.5 billones de dólares; el reposicionamiento de medicamentos para emplearlos en enfermedades raras toma solo de 3 a 12 años, tiene una tasa de éxito de 3 – 75 % y un costo de 300 millones de dólares.<sup>(49)</sup>

Este proceso comienza con la identificación del compuesto para tratar la enfermedad. Para ello, es frecuente apoyarse en estudios de acoplamiento molecular, conocido en inglés como “docking”. Se trata de un método computacional que estudia y predice interacciones moleculares, creando un modelo de unión para predecir interacciones y uniones entre un fármaco y su diana terapéutica.<sup>(50)</sup> A partir de allí, se pueden ejecutar dos estrategias: un fármaco aprobado se acopla contra todas las dianas relacionadas a enfermedades raras o una diana relacionada a una enfermedad rara se acopla contra todos los fármacos aprobados.<sup>(51)</sup>

Una vez identificado un fármaco que podría ser eficaz contra una determinada enfermedad rara, este debe pasar por un proceso de validación mediante ensayos preclínicos (bioinformática, estudios in vitro y estudios in vivo en animales). Luego, se desarrollan estudios clínicos, que resultan más cortos que los realizados para un nuevo medicamento debido a que solo se concretan las fases II y III.<sup>(49)</sup>

Independientemente de la estrategia de búsqueda, actualmente ya se pueden contar algunas historias de éxito que han adoptado este enfoque. Por ejemplo, el canakinumab (Ilaris) es un fármaco que bloquea la interleucina-1(IL-1) aprobado originalmente para tratar la artritis reumatoide y que luego, fue aprobado nuevamente en 2009 por la FDA y la Comisión Europea, esta vez para tratar el síndrome de Muckle-Wells, que es una enfermedad autoinmune rara causada por un aumento desproporcionado de la IL- 1.<sup>(49)</sup> También se han producido intervenciones de este tipo en la práctica hospitalaria, aunque el medicamento haya sido o no aprobado para un reposicionamiento. Por ejemplo, se ha logrado aliviar el sangrado de pacientes con hematomas gracias a un tratamiento con propranolol, un antihipertensivo.<sup>(52)</sup>

Sin embargo, aún hay temas pendientes en cuanto a la regulación y la ética de estas prácticas, ya que muchas empresas se aprovechan de las lagunas técnicas de las políticas y legislaciones de fármacos huérfanos para sacar provecho económico. Por ejemplo, el 23 de marzo del año 2020, Gilead Science solicitó ante la FDA la designación

de huérfano al fármaco remdesivir para tratar COVID-19.

Tal medicamento es un antirretroviral desarrollado por la empresa para tratar el ébola que se empleó por primera vez en 2009. La FDA otorgó la designación al fármaco, porque en ese momento había menos de 200 000 casos de COVID-19 en EUA, que es la cifra límite para considerar una enfermedad como rara. Sin embargo, este suceso causó mucha indignación pública y la propia empresa pidió la revocación de la designación dos días después de haber sido otorgada. De cualquier manera, pocos días después, los casos de COVID-19 en ese país superaron la cifra límite. No obstante, de no haber sido así, Gilead Science hubiera gozado de los créditos y subvenciones para evaluar la eficacia de este fármaco contra COVID-19 y, si dicha eficacia se probaba, hubiesen gozado de exclusividad de mercado por siete años para emplear remdesivir contra COVID-19.<sup>(53)</sup>

Otro ejemplo del mal uso y abuso de estas legislaciones es el caso de la mexiletina, un fármaco desarrollado en la década de 1970 por Boeheringer Ingelheim para la prevención de arritmias ventriculares, pero que en 2018 recibió la autorización por parte de la Agencia Europea de Medicamentos para su comercialización como fármaco huérfano para tratar miotonías no distróficas; vendido ahora por Lupin Europe GmbH bajo el nombre de namuscla. Como resultado de este suceso, se retiró la mexiletina genérica y los precios aumentaron de €450 - 4,400 por paciente al año a €65,000 por paciente al año, tanto para los pacientes con miotonías no distróficas como para los pacientes con arritmias ventriculares.<sup>(54)</sup>

## CONCLUSIONES

Pese a las diferentes políticas públicas que incentivan que las industrias farmacéuticas investiguen los medicamentos huérfanos, su desarrollo conlleva muchas dificultades en las evaluaciones clínicas y el precio final para el público es muy elevado.

Se plantea el uso de tecnología de impresión en 3D o el reposicionamiento de medicamentos para lograr que los pacientes con enfermedades raras cuenten con más opciones para tratar su afección.

Existen lagunas en las legislaciones que pueden aprovecharse por las empresas farmacéuticas para lograr mayores ganancias a costa de la salud y la economía de la población, por lo que es necesario reforzarlas para que cumplan su verdadero propósito, apoyar a un tipo de pacientes que, por la naturaleza de su enfermedad, tiene pocas posibilidades de recibir ayuda.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abozaid GM, Kerr K, Mcknight A, Al-Omar HA. Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2022 [cited 24/12/2022];12(7):62126. Available from: <https://pureadmin.qub.ac.uk/ws/portalfiles/portal/379545026/Orphan.pdf>
2. Quirland-Lazo C, Castañeda-Cardona C, Chirveches Calvache MA, Aroca A, Otálora Esteban M, Rosselli D. Modelos de atención en salud en enfermedades raras: revisión sistemática de la literatura. *Rev Gerenc y Polít Salud* [Internet]. 2018 [citado 02/01/2023];17(34):1-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rgps/v17n34/1657-7027-rgps-17-34-00112.pdf>
3. Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *The Lancet*. [Internet]. 2002. [cited 02/01/2023]; 360(9345):1590-1595. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673602115273>
4. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. U.S.A: US Department of Health and Human Services; c2018-23 [up-date 13/12/2022 cited 24/12/2022]. Rare Diseases at FDA; [aprox. 2 screen]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>
5. Gobierno de México [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2019 [actualizado 01/03/2019; citado 24/12/2022]. ¿Qué son las enfermedades raras?; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras-193280>
6. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? HHS Public Access. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2020 [cited

25/12/2022];19(2):77–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00180-y>

7. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz E. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. Gac Sanit [Internet]. 2020 [citado 02/01/2023];34(6):536–538. Disponible en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-pdf-S0213911120300753>
8. McNeilly EK. Designating an Orphan Product: Drug and Biological Products-Orphan Drug Regulations: Regulatory History. [Internet]. 2014 [citado 09/02/2023];283745. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>
9. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. U.S.A: US Department of Health and Human Services; c2018-23 [up-date 13/12/2022 cited 24/12/2022]. The Story Behind the Orphan Drug Act; [aprox. 2 screen]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/fdas-rare-disease-day/story-behind-orphan-drug-act>
10. Aranda M, Rosasco MA, Aranda M, Rosasco MA. La farmacia de los medicamentos genéricos. Rev Colomb Ciencias Químico-Farm [Internet]. 2019 [citado 09/02/2023];48(2):357–371. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v48n2/0034-7418-rccqf-48-02-357.pdf>
11. Ferreira CR. The burden of rare diseases. Am J Med Genet [Internet]. 2019 [cited 03/01/2023]; 179(6), 885-892. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.61124>
12. Fontanet Sacristán JM, Torrent-Farnell J. Orphan drugs. Arbor [Internet]. 2018 [cited 03/01/2023];194(789):a466. Available from: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2279/3238>
13. Deore AB, Dhumane JR, Wagh R, Sonawane R. The Stages of Drug Discovery and Development Process. Asian J Pharm Res Dev. [Internet]. 2019 [cited 03/01/2023];7(6):62–67. Available from: <https://www.ajprd.com/index.php/journal/article/view/616>
14. Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, Cotrim MD. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. Drug Discov Today. [Internet]. 2019 [cited

03/01/2023];24(3):867–872. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658132/>

15. Lanar S, Acquadro C, Seaton J, Savre I, Arnould B. To what degree are orphan drugs patient-centered? A review of the current state of clinical research in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. [Internet]. 2020 [cited 05/01/2023];15(1)1–18. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01400-0>
16. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 [cited 04/01/2023];71(4):488–496. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2010.03877.x>
17. Leache L, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M, Erviti J. Orphan drugs, incentives and uncertainty about their risk-benefit balance. *Gac Sanit*. [Internet]. 2021 [cited 05/01/2023];35(2)208–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.05.012>
18. Olajide SE, Lizam M, Olajide EB. Understanding The Conceptual Definitions of Cost, Price, Worth and Value. *IOSR J Humanit Soc Sci*. [Internet]. 2016 [cited 05/01/2023];21(09):53–57. Available from: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jhss/papers/Vol.%2021%20Issue9/Version-1/I2109015357.pdf>
19. Iecovich E, Carmel S. Differences in Accessibility, Affordability, and Availability (AAA) of Medical Specialists Among Three Age-Groups of Elderly People in Israel. *Journal of aging and health* [Internet]. 2009 [cited 04/01/2023];21(5). Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0898264309333322?casa\\_token=LsGkU\\_YaLtUAAAAA:2kfSiaH99ukzPiyjHc-pHLgGnCzZdnUV2rzF7g9OHAYmNc6FAnN6PFDNFMZSRuLH4agZvAU8YYZaf\\_Q](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0898264309333322?casa_token=LsGkU_YaLtUAAAAA:2kfSiaH99ukzPiyjHc-pHLgGnCzZdnUV2rzF7g9OHAYmNc6FAnN6PFDNFMZSRuLH4agZvAU8YYZaf_Q)
20. Weerasooriya SU. The impact of orphan drug policies in treating rare diseases. *Health Info Libr J* [Internet]. 2019 [cited 04/01/2023];36(2):179–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hir.12256>
21. Chan A, Chan V, Olsson S, Fan M, Jit M, Health MG-V in, et al. Access and unmet needs of orphan drugs in 194 countries and 6 areas: a global policy review with

content analysis. Value in Health [Internet]. 2020 [cited 09/02/2023];23(12):1580-1591. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301520344132>

22. Lexchin J, Moroz N. Does an Orphan Drug Policy Make a Difference in Access? A Comparison of Canada and Australia. International Journal of Health Services [Internet]. 2020 [cited 04/01/2023]; 50(2):166-172. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020731419886526?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020731419886526?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
23. Wang X, Li S-C, Yue X, Li Y, Shi N, Zhao F-L, et al. Patient Access to Medical Insurance Covered Orphan Drugs in China: Real-World Evidence From Patient Survey. Value Heal Reg Issues [Internet]. 2023 [cited 04/01/2023];34:71–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109922001959>
24. Qiao L, Liu X, Shang J, Zuo W, Xu T, Qu J, et al. Evaluating the national system for rare diseases in China from the point of drug access: progress and challenges. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022 [cited 04/01/2023];17(1):1–12. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02507-2>
25. Merlini G, Gribben J, Macintyre E, Piggitt M, Doeswijk R. Access to Affordable Orphan Medicines in Europe: An EHA Position Paper. HemaSphere [Internet]. 2020 [cited 04/01/2023];4(5):e477. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544271/pdf/hs9-4-e477.pdf>
26. Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2019 [cited 04/01/2023];14(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13023-018-0990-4>
27. Haycox A, Noble E. What is health economics? Hayward Medical Communications. [Internet]. 2009 [cited 04/01/2023];1–8. Available from: [http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What\\_is\\_health\\_econ.pdf](http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What_is_health_econ.pdf)
28. Goldstein DA. Using quality-adjusted life-years in cost-effectiveness analyses: do not throw out the baby or the bathwater. Journal of Oncology Practice [Internet]. 2016 [cited 09/02/2023];12(6):500–502. Available from:

<https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JOP.2016.011460>

29. Bakker CH, Rutten-van Mölken M, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Health related utility measurement in rheumatology: an introduction. *Patient Educ Couns*. [Internet] 1993 [cited 09/02/2023];20(2–3):145–152. Available from: [https://doi.org/10.1016/0738-3991\(93\)90128-J](https://doi.org/10.1016/0738-3991(93)90128-J)
30. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2003 [cited 04/01/2023];1:80. Available from: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-80>
31. Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff Resour Alloc* [Internet]. 2020 [cited 04/01/2023];18(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00223-x>
32. Harari S. Why we should care about ultra-rare disease. *Eur Respir Soc* [Internet]. 2016 [cited 10/01/2023];25(140):101-103. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/errev/25/140/101.full.pdf>
33. Chambers JD, Silver MC, Berklein FC, Cohen JT, Neumann PJ. Orphan Drugs Offer Larger Health Gains but Less Favorable Cost-effectiveness than Non- orphan Drugs. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020 [cited 04/01/2023];35(9):2629– 2665. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05805-2>
34. Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An Overview on 3D Printing Technology: Technological, Materials, and Applications. *Procedia Manuf*. [Internet]. 2019 [cited 04/01/2023];35:1286–1296. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2019.06.089>
35. Yan Q, Dong H, Su J, Han J, Song B, Wei Q, et al. A Review of 3D Printing Technology for Medical Applications. *Engineering*. [Internet]. 2018 [cited 04/01/2023];4(5):729–742. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.07.021>
36. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2016 [cited 25/12/2022];42(7):1019–1031. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26625986/>

37. Afsana Jain V, Haider N, Jain K. 3D Printing in Personalized Drug Delivery. *Curr Pharm Des.* [Internet]. 2019 [cited 25/12/2022];24(42):5062–5071. Available from: <http://www.eurekaselect.com/article/96689>
38. Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J, Kotta S. 3D Printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. *Ann 3D Print Med.* [Internet]. 2021 [cited 25/12/2022];4(1-2):100037. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/356348558\\_3D\\_Printing\\_in\\_Medicine\\_Technology\\_Overview\\_and\\_Drug\\_Delivery\\_Applications](https://www.researchgate.net/publication/356348558_3D_Printing_in_Medicine_Technology_Overview_and_Drug_Delivery_Applications)
39. Liang K, Brambilla D, Leroux J-C, Liang K, Brambilla D, Leroux J-C. Is 3D Printing of Pharmaceuticals a Disruptor or Enabler? *Adv Mater* [Internet]. 2019 [cited 25/12/2022];31(5):1805680. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.201805680>
40. Beer N, Kaae S, Genina N, Sporrang SK, Alves TL, Hoebert J, et al. Magistral Compounding with 3D Printing: A Promising Way to Achieve Personalized Medicine. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2023 [cited 08/01/2023];57:26–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00436-7>
41. Vanhoorne V, Peeters E, Van Tongelen I, Boussey K, Wynendaele E, De Spiegeleer B, et al. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: How community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 [cited 08/01/2023];14(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1154-x>
42. Ceballos M, Giraldo JA, Marín VH, Amariles P. Caracterización de aspectos relacionados con la utilización de los medicamentos fiscalizados en droguerías y farmacias-droguerías de Medellín y el Área Metropolitana. *Rev. Univ. Ind. Santander. Salud* [Internet]. 2018 [citado 08/01/2023];50(1):27–36. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-08072018000100027](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072018000100027)
43. Gaikwad SS, Kshirsagar SJ. Review on Tablet in Tablet techniques. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* [Internet]. 2020 [cited 08/01/2023];9:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43088-019-0027-7>
44. Nober C, Manini G, Carlier E, Raquez JM, Benali S, Dubois P, et al. Feasibility study

into the potential use of fused-deposition modeling to manufacture 3D- printed enteric capsules in compounding pharmacies. *Int J Pharm.* [Internet]. 2019 [cited 08/01/2023];569. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118581>

45. Andreadis LI, Gioumouxouzis CI, Eleftheriadis GK, Fatouros DG. The Advent of a New Era in Digital Healthcare: A Role for 3D Printing Technologies in Drug Manufacturing? *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 [cited 08/01/2023];14(3). Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/3/609/htm>
46. Saydam M, Takka S. Improving the dissolution of a water-insoluble orphan drug through a fused deposition modelling 3-Dimensional printing technology approach. *Eur J Pharm Sci.* [Internet]. 2020 [cited 08/01/2023];152:105426. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105426>
47. Pharmaceutical Technology Editors. Aprecia and Cycle will develop 3D printed orphan drugs [Internet]. República Dominicana: Pharmatech; 2017 [cited 25/12/2022]. Available from: <https://www.pharmtech.com/view/aprecia-pharmaceuticals-and-cycle-pharmaceuticals-partner-develop-3d-printed-orphan-drugs>
48. Alves VM, Korn D, Pervitsky V, Thieme A, Capuzzi SJ, Baker N, et al. Knowledge-based approaches to drug discovery for rare diseases. *Drug Discov Today.* [Internet]. 2022 [cited 25/12/2022];27(2):490–502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.014>
49. Roessler HI, Knoers NVAM, van Haelst MM, van Haften G. Drug Repurposing for Rare Diseases. *Trends Pharmacol Sci.* [Internet]. 2021 [cited 25/12/2022];42(4):255-67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.01.003>
50. Prieto Martínez FD, Arciniega M, Medina Franco JL. Molecular docking: current advances and challenges. *TIP* [Internet]. 2018 [cited 25/12/2022];21(1):65–87. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-888X2018000321108](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2018000321108)
51. Delavan B, Roberts R, Huang R, Bao W, Tong W, Liu Z. Computational drug repositioning for rare diseases in the era of precision medicine. *Drug Discov Today.* [Internet]. 2018 [cited 25/12/2022];23(2):382–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.009>

52. Bhattacharya S, Das MK, Sarkar S, De A. Hematidrosis. Indian Pediatrics. [Internet]. 2013 [cited 07/01/2023];50:703–704. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13312-013-0178-x.pdf>
53. Chua KP, Conti RM. Policy Implications of the Orphan Drug Designation for Remdesivir to Treat COVID-19. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 [cited 10/02/2023];180(10):1273–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2769375>
54. Postema PG, Schwartz PJ, Arbelo E, Bannenberg WJ, Behr ER, Belhassen B, et al. Continued misuse of orphan drug legislation: a life-threatening risk for mexiletine. Eur Heart J [Internet]. 2020 [cited 11/02/2023];41(5):614–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa041>

### **Conflictos de intereses**

El autor declara que no posee conflictos de intereses respecto a este texto.