

**Consideraciones para el desarrollo
de evaluaciones de efectividad y
seguridad de tecnologías en salud
para enfermedades huérfanas:
Un documento de posición.**



NeuroEconomix

*Autores: Soto Mora J., Gómez Espitia L., Arango A., Hernández Castillo C.,
Vásquez E., Parra A., Lasalvia P., Castañeda Cardona C., Rosselli D.*

Consideraciones para el desarrollo de evaluaciones de efectividad y seguridad de tecnologías en salud para enfermedades huérfanas: Documento de posición.

Autores: Soto-Mora J¹., Gómez-Espitia L²., Arango A³.,Hernández-Castillo C⁴.,Vásquez E⁵., Parra A⁶., Lasalvia P⁷., Castañeda-Cardona C⁸., Rosselli D⁹.

1. FT, MSc Epidemiología. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.
2. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.
3. Od. MSc Epidemiología. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.
4. Enf. MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.
5. Opt. MSc en Economía de la Salud. Investigador de Economía de la Salud - NeuroEconomix
6. Enf. MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.
7. MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.
8. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix.
9. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix.

Resumen

- **Introducción:** En la literatura cada vez más se reconoce que la evaluación de medicamentos o tratamientos huérfanos a través de los métodos estándar puede ser inadecuado. En consecuencia, se han establecido procesos diferenciales para la evaluación de este tipo de tratamientos, teniendo en cuenta la naturaleza de estas enfermedades, las características de los pacientes y los desafíos ampliamente reconocidos para la evaluación de tecnologías en salud destinadas a condiciones huérfanas.
- **Objetivo:** El presente documento de posición, tiene como objetivo establecer un conjunto de consideraciones para el desarrollo de evaluaciones de tecnologías en salud para enfermedades huérfanas.
- **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL), en las bases de datos EMBASE y MEDLINE, y también una búsqueda dirigida en sitios web de organizaciones relevantes en enfermedades huérfanas, de instituciones que realizan evaluación de tecnologías en salud y en las páginas oficiales de los organismos encargados de la aprobación de tecnologías y medicamentos de diferentes países, en busca de documentos o artículos que trataran aspectos relacionados con la evaluación de tecnologías en salud dirigidas a enfermedades huérfanas, en los componentes de efectividad y seguridad, como también de la evaluación económica. Además, se buscaron manuales que tuvieran procesos diferenciales o consideraciones específicas para las evaluaciones de tecnologías en salud dirigidas a enfermedades huérfanas. No obstante, en el presente documento solo se presentan los resultados y declaraciones de posición para el componente de efectividad y seguridad.
- **Resultados:** Se incluyeron 67 documentos que cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos. A partir de la revisión exhaustiva de la literatura científica y de los manuales de evaluación de tecnologías en salud de diferentes países incluidos, se establecieron seis declaraciones de posición respecto a las consideraciones para la evaluación de tratamientos dirigidos a enfermedades huérfanas. Estas declaraciones de posición abarcaron la evidencia clínica considerada en los procesos de evaluación, el papel de la evidencia real en los procesos de aprobación, factores de decisión adicionales a la efectividad y costo-efectividad en los marcos de evaluación, la participación de pacientes y expertos en los procesos de aprobación, el manejo de la incertidumbre a través acuerdos de acceso gestionado basado en resultados y los desenlaces de valoración para conocer y evaluar el impacto de desde la perspectiva del paciente.
- **Conclusión:** Se han establecido diferentes procesos complementarios para gestionar las especificidades y desafíos que presenta la evaluación de tratamientos para las enfermedades huérfanas de una manera más consistente y justa. Las declaraciones de posición establecidas resumen las características claves de los procesos que se están implementando actualmente por los principales organismos encargados de la aprobación de tecnologías en salud a nivel mundial, en las evaluaciones de medicamentos o tratamientos huérfanos. Sin embargo, estas declaraciones no buscan establecer ni sugerir un proceso ideal para la evaluación medicamentos o tratamientos clasificados como huérfanos

Introducción:

No existe una definición universalmente aceptada para el concepto de enfermedad rara (1,2). Una revisión sistemática encontró que a nivel global existen múltiples términos y umbrales de prevalencia para su definición que varían desde 5 a 76 casos por 10.000 habitantes, con un promedio global de 40 (3). Específicamente, la Unión Europea (UE) define las enfermedades raras (ER) como cualquier enfermedad con una prevalencia de menos de 5 casos por 10.000 personas (4). Se estima que existen entre 6.000 y 8.000 ER (1,5,6), que afectan en un gran porcentaje a niños (70%) y la gravedad de muchas de ellas limitan la vida social, educativa y profesional del paciente (1,6). Adicionalmente, estas condiciones para el paciente y su cuidador suponen una carga, ya que a menudo necesitan tratamiento y cuidados de por vida (7). Sin embargo, solo alrededor del 5% de las ER tienen un tratamiento autorizado (1).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), define y reconoce un medicamento huérfano (MH) como un medicamento destinado al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante y con una prevalencia no superior a 5 en 10.000 en la Unión Europea (UE) (5). La industria farmacéutica, durante mucho tiempo desatendió las necesidades de estos pacientes y estuvo reacia a invertir en el desarrollo de medicamentos para las ER (5-7). En gran parte por el mercado muy limitado, la anticipación de un rendimiento insuficiente para un grupo tan pequeño de pacientes y los desafíos para el desarrollo y la investigación de tratamientos en este tipo de condiciones (6-8).

La falta de desarrollo de MH, en conjunto con la presión ejercida por parte de los grupos de pacientes, se promovió en las últimas décadas, en USA y Europa, la generación de políticas y regulaciones que estimularán a la industria farmacéutica al desarrollo y la comercialización de tratamientos para ER (TER) a través diferentes

incentivos y beneficios, con el objetivo principal que los pacientes con ER tuvieran derecho y acceso a la misma calidad de tratamientos y medicamentos que otros pacientes con enfermedades comunes o prevalentes (9-11).

Las diferentes normativas tuvieron un impacto importante en el desarrollo de los MH. Hasta la fecha, en la EU se han designado como MH más de 1.000 productos y se han autorizado un poco más de 170 (7, 9,11). Solamente en 2020 la EMA autorizó 21 productos, teniendo una tendencia incremental a la designación y autorización durante los últimos 10 años (12).

Simultáneamente, con el aumento del desarrollo de MH, las diferentes normativas y estrategias trajeron consigo nuevas disyuntivas; dentro de estas, la más compleja; como realizar la evaluación de tecnologías en salud (ETS) de este tipo de tratamientos y medicamentos (11), teniendo en cuenta la baja prevalencia de las enfermedades, los altos costos de los medicamentos y el limitado conocimiento sobre la enfermedad (13). Sin embargo, los TER generalmente se someten a los mismos procesos de evaluación que los tratamientos para enfermedades más prevalentes (14).

Las decisiones relacionadas con la disponibilidad, el precio y el reembolso de TER a partir de ETS estándar puede resultar difícil o inadecuado (2, 7,8,13-15). Las evaluaciones estándar se fundamentan y requieren información sólida sobre la efectividad y costos para determinar el beneficio clínico y costo efectividad de las nuevas tecnologías para el sistema de salud (14,15). Sin embargo, la investigación en ER presenta varios desafíos, como obstáculos éticos y legales, heterogeneidad en la presentación clínica, la progresión, el pronóstico, la gravedad y la respuesta a los tratamientos entre los pacientes, el conocimiento limitado de la enfermedad y su historia natural, falta de instrumentos estandarizados para la evaluación de desenlaces de efectividad y a menudo no existe un estándar

de cuidado establecido o un comparador activo (11,14–16). Así mismo, el número de pacientes disponible es reducido y es difícil reclutarlos (11,14–16) (Figura 1 y 2). Estos retos, se deben en gran medida a la baja prevalencia de la enfermedad que caracteriza a las ER (15) (Figura 1).

En consecuencia, existe falta de datos clínicos sólidos y suficientes para la apreciación de riesgo-beneficio de los TER; considerando que la evidencia clínica es limitada y gran parte de esta proviene de estudios clínicos no aleatorizados, con un tamaño de muestra pequeño, un horizonte temporal limitado y resultados de valoración secundarios (11,14–16) (Figura 1 y 2). Esta evidencia genera incertidumbre en cuanto a la confirmación del beneficio clínico y la seguridad del tratamiento (16).

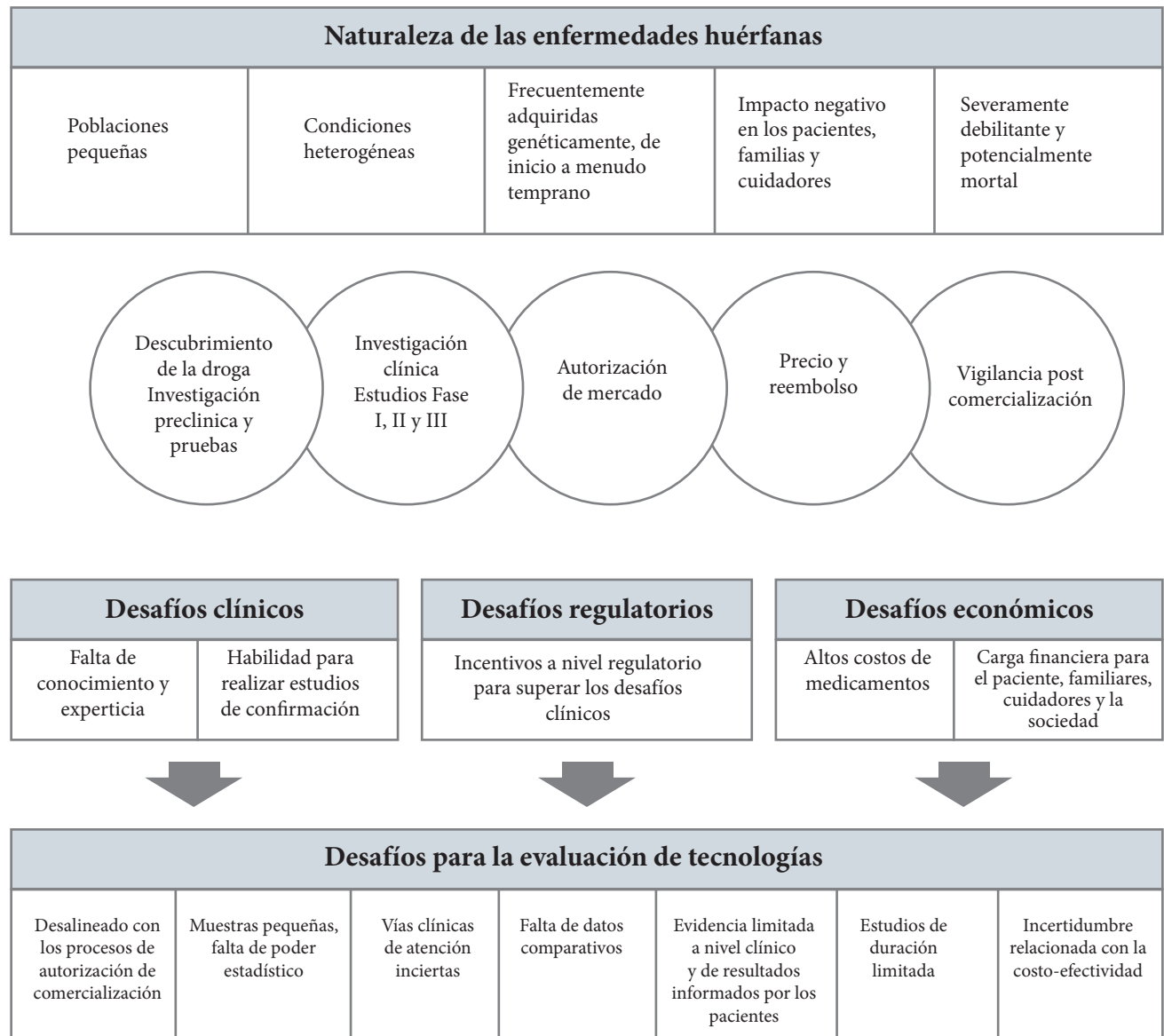
Lo anterior, ha llevado a considerar el establecimiento de procesos diferenciales para la evaluación de medicamentos y tratamientos para ER en sus diferentes componentes, teniendo en cuenta la naturaleza de las ER, los retos para la investigación, las características de los pacientes con estas patologías y los desafíos para la evaluación de este tipo de medicamentos o tratamientos en términos de efectividad y costo (7, 14,17).

Por tanto, este documento de posición proporciona un conjunto de consideraciones para la evaluación de tecnologías sanitarias destinadas al manejo de enfermedades huérfanas con base en la literatura científica y los manuales de ETS de países con procesos diferenciales para este tipo de tratamientos.

Figura 1. Retos para la investigación en enfermedades huérfanas y desafíos para la evaluación de tratamientos para enfermedades huérfanas según Nestler-Parr et al. (15)



Figura 2. Marco conceptual de los desafíos de evaluación y desarrollo de medicamentos huérfanos según Nicod et al (14).



Materiales y métodos

El grupo desarrollador del presente documento de posición estuvo conformado por nueve expertos en evaluación y síntesis de evidencia científica, así como también en la elaboración de evaluaciones de tecnologías en salud. Además, tres de los expertos tenían un amplio conocimiento en temas relacionados con enfermedades huérfanas y tecnologías en salud destinadas para este tipo de condiciones.

Inicialmente, el grupo de expertos estableció la pregunta de investigación que guio el desarrollo del documento, esta pregunta fue:

¿Cuáles son las consideraciones o recomendaciones para realizar evaluaciones de tecnologías en salud dirigidas a enfermedades huérfanas?

Es importante mencionar que el interés estaba en las consideraciones para la evaluación en términos de efectividad y seguridad, como también en términos económicos. Sin embargo, se presentan declaraciones de posición solamente para el componente de efectividad y seguridad.

Metodología

Para responder al objetivo del documento y la pregunta de investigación se realizó una RSL de acuerdo con la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (18). Además, se realizó una búsqueda dirigida para identificar manuales que contemplaran particularmente indicaciones para realizar evaluaciones de tecnologías utilizadas para el manejo de enfermedades huérfanas.

Criterios de elegibilidad para la inclusión de la información:

Tipo de documentos: se incluyeron todo tipo de documentos o artículos que trataran aspectos relacionados con la evaluación de tecnologías en

salud dirigidas a enfermedades huérfanas, en los componentes de efectividad y seguridad, como también de la evaluación económica.

Manuales de evaluaciones de tecnologías en salud: se incluyeron manuales que tuvieran procesos diferenciales o consideraciones específicas para las evaluaciones de tecnologías en salud dirigidas a enfermedades huérfanas.

No se aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación de la información, y se incluyeron documentos en idioma español o en inglés.

Búsqueda electrónica:

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos electrónicas Medline (Ovid) y Embase (Elsevier), a través del diseño de una estrategia de búsqueda (Anexo1), compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. La estrategia de búsqueda abarcó términos como: “Rare diseases”, “Rare condition”, “Rare disorder”, “Orphan Drug Production”, “Orphan Drug”, “Health-Technology Assessment”, “Consideration”, “recomendation”, “Framework” (Anexo1). La búsqueda se realizó sin restricción de año de publicación en las bases de datos hasta el 21 de septiembre del 2021.

Búsqueda en otros recursos:

Adicionalmente, se realizó una búsqueda dirigida en los sitios web de organizaciones relevantes en enfermedades huérfanas (ej. Orphanet, Orphan working group, European Union Committee of Experts on Rare Diseases) y en páginas web de instituciones que realizan evaluación de tecnologías en salud (ej. European Network for Health Technology Assessment, The international Network of Agencies for Health Technology Assessment, Impact Health technology

Assessment). Así mismo, se revisaron las páginas oficiales de los organismos encargados de la evaluación de tecnologías en salud de diferentes países (Anexo 2).

Recolección de los datos:

Selección de la información

Una vez se eliminaron las referencias duplicadas, dos revisores (JS & EV) de forma independiente, revisaron los títulos y resúmenes. Los estudios seleccionados del proceso de cribado, fueron revisados en su texto completo de manera independiente por cada investigador, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad para su inclusión. Posteriormente, los estudios que cumplieron con los criterios, se les realizó la extracción de los datos. Además, se verificaron las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar cualquier estudio relevante que no se hubiera encontrado en la búsqueda electrónica.

La búsqueda de manuales en las páginas oficiales de los países y de los organismos seleccionados se realizó de igual manera por dos investigadores (JS & EV).

Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico para su futura actualización. Cada listado de referencias bibliográficas se descargó en el programa Mendeley®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Extracción y manejo de la información:

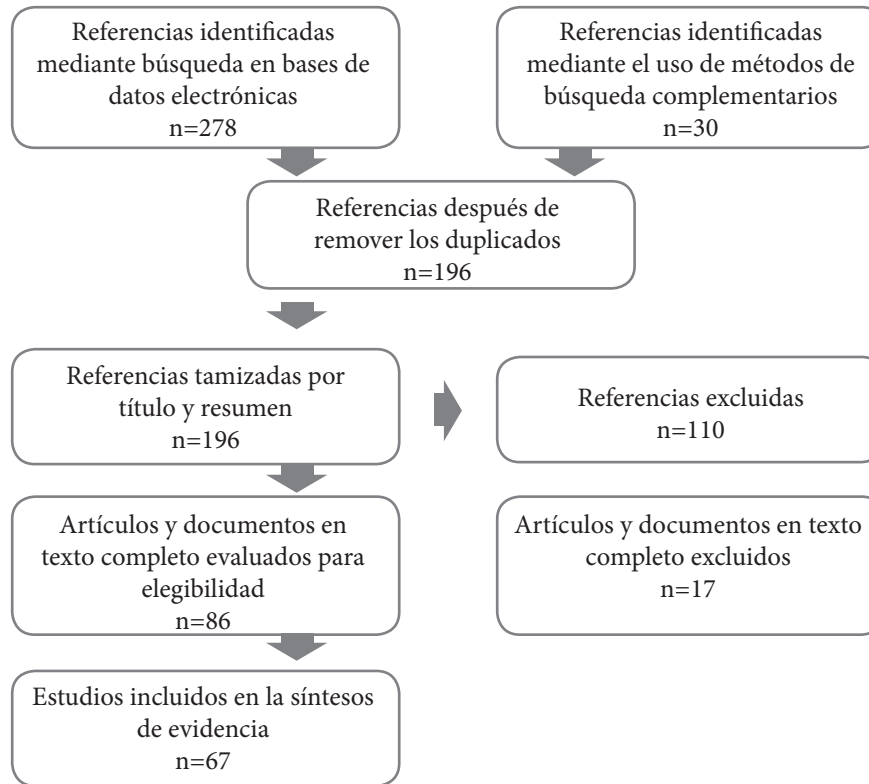
Dos revisores (JS & EV) de forma independiente realizaron la extracción de la información de los documentos y artículos seleccionados en cuanto las recomendaciones, consideraciones o aspectos metodológicos para la evaluación de tecnologías sanitarias destinadas al tratamiento de enfermedades huérfanas.

Cualquier desacuerdo entre los revisores durante la selección y extracción de la información, se resolvió por consenso y no fue necesario la consulta a un tercer revisor.

Resultados

Por medio de la estrategia de búsqueda se identificaron 278 referencias potencialmente relevantes. Después de la eliminación de los duplicados, un total de 196 referencias fueron cribadas por título y resumen. Posteriormente, se seleccionaron 86 referencias para ser evaluadas por medio de la lectura de su texto completo para su elegibilidad con base en los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron finalmente 67 estudios y documentos que cumplieron con los criterios de elegibilidad (Figura 3). Dentro de estos 67 estudios y documentos, algunos abarcaron consideraciones respecto con la evaluación económica y otros en relación con la evaluación efectividad y seguridad. No obstante, para este documento se consideraron solo las referencias que contemplaron consideraciones para este último componente.

Figura 3. Búsqueda, tamización y selección de documentos y/o estudios.



Declaraciones de posición

Luego de una revisión exhaustiva de la literatura científica y de los manuales de evaluación de tecnologías en salud de diferentes países, se establecieron las siguientes declaraciones de posición (DP) respecto a la evaluación de tratamientos dirigidos a las enfermedades huérfanas.

DP-1. En las evaluaciones de tecnologías en salud para tratamientos dirigidos a enfermedades huérfanas, se podrían considerar diferentes niveles de evidencia científica teniendo en cuenta los desafíos existentes para la investigación en este tipo de patologías.

Nicod et al. (19) revisaron recientemente los procesos que se desarrollan para evaluar los TER, en los países que comprenden los estados miembros europeos y los países del espacio económico europeo, con el objetivo de identificar los procesos de evaluación con los que se están abordando los desafíos y especificidades de las ETS en patologías huérfanas. En este estudio se reporta que trece de estos países realizan procesos complementarios para la evaluación de TER; y solo cuatro países (Inglaterra, Escocia, Alemania y Lituania) cuentan con procesos total o parcialmente separados del proceso estándar de evaluación para enfermedades comunes o prevalentes (19).

Estos países se caracterizan por tener una mayor “flexibilidad” en la calidad de la evidencia, mediante requisitos menos estrictos, para demostrar un beneficio adicional del tratamiento o medicamento.

Es decir cuentan con requisitos diferenciales para la presentación de la evidencia clínica y/o económica en los procesos de evaluación de tratamientos para ER (19).

Dentro de estos países, se destacan Inglaterra y Escocia. Concretamente, el comité evaluador del Instituto nacional de excelencia en salud y atención (NICE, por sus siglas en inglés), es consciente de los desafíos para la investigación en las ER y acepta diferentes tipos de estudios, reconociendo que los vacíos de conocimiento en la evidencia son más difíciles de llenar para este tipo de tratamientos, por lo cual, no se limita a ningún nivel de evidencia específico (20). De manera similar, el Consorcio de Medicamentos de Escocia (SMC, por sus siglas en inglés), también tienen en cuenta otros estudios y no solamente los ensayos aleatorizados (21,22).

Adicionalmente, países como Noruega y Nueva Zelanda realizan la evaluación de este tipo de tratamientos por medio de adaptaciones o simplificaciones a sus procesos estándar, permitiendo una gama más amplia de evidencia (19).

En la Tabla 1 se presentan los diferentes estudios que se tienen en cuenta en los procesos de evaluación de los tratamientos para las ER, en Inglaterra, Escocia, Nueva Zelanda, Alemania y Noruega. Esta información se tomó directamente de los manuales de ETS de estos países (20–25). Por otro lado, la literatura muestra que las aprobaciones de los TER se han realizado teniendo en cuenta diferentes niveles de evidencia. Pontes et al. (26) analizaron 125 aprobaciones de MH realizadas entre 1999 y 2014 por la EMA, evidenciando que 15 de estas se autorizaron en ausencia de pruebas con ensayos clínicos (26). Las 110 autorizaciones restantes se basaron en 159 ensayos clínicos, donde 53 no incluyeron un brazo control, 50 no utilizaron asignación al azar, 75 fueron estudios abiertos y 119 utilizaron variables intermedias o secundarias como resultado principal (26) (Figura 3). Otros análisis

realizados a las aprobaciones por la EMA para MH, muestran resultados similares, donde una gran parte de la evidencia presentada no proviene de ensayos clínicos aleatorizados (26–30).

En relación con las aprobaciones de la FDA, Sasinowski et al. (31) también analizaron las autorizaciones de comercialización de 135 MH no oncológicos por parte de este ente regulador, observando que estas se basaron en niveles variables de evidencia, incluidos ensayos de fase II, pero también estudios no aleatorios o series de casos, para enfermedades extremadamente raras cuando la recopilación de evidencia más sólida no era factible. Estos mismos autores en análisis posteriores de autorizaciones realizadas entre 2010 y 2014, encontraron resultados similares, donde la FDA no requirió que las solicitudes de MH proporcionaran el nivel convencional de pruebas de efectividad que se requiere normalmente para medicamentos destinados a enfermedades prevalentes o comunes (32).

En síntesis, no se pretende afirmar que los ensayos clínicos aleatorizados no deberían ser el primer nivel de evidencia para las autorizaciones de estos tratamientos. Sin embargo, este tipo de estudios fase III a menudo no son factibles de realizar en patologías clasificadas como huérfanas (28). En consecuencia, los países europeos (con y sin procesos complementarios) tienen una mayor “flexibilidad” en la presentación de la evidencia clínica, dado que reconocen los desafíos para generar información sólida para las ER y las implicaciones que esto tendrá para el aumento de las incertidumbres y, por lo tanto, están dispuestos a ser más flexibles en la interpretación de la evidencia (19). Esta mayor flexibilidad se refleja en los requisitos para la presentación de la evidencia, como se hace evidente en los manuales de ETS y en la evidencia con la que se han aprobado diferentes MH (20–28,31–33). No obstante, Nicod et al. identificaron que esto se debe hacer caso por caso, proporcionando la justificación adecuada y evaluando si la evidencia presentada es la de mejor calidad posible (19).

Tabla 1. Evidencia considerada en los procesos de evaluación de medicamentos o tratamientos huérfanos en países con procesos complementarios.

| Entidad regulatoria | País | Tipo de estudios |
|----------------------|---------------|---|
| NICE [†] | Inglaterra | <ul style="list-style-type: none"> Estudios clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Series de caso Estudios de casos y controles Reporte de caso Estudios publicados y no publicados Cualquier evidencia cualitativa relacionada con las experiencias de los pacientes, cuidadores y expertos clínicos que han utilizado la tecnología Estudios en curso |
| SMC [*] | Escocia | <ul style="list-style-type: none"> Estudios controlados con activos Estudios controlados con placebo Estudios no controlados Estudios en curso |
| NOMA [#] | Noruega | <ul style="list-style-type: none"> Reconoce que por el número reducido de pacientes con enfermedades huérfanas, puede ser difícil realizar estudios clínicos aleatorizados. Por tanto, pueden aceptar un nivel más bajo en la documentación de efectividad. No detalla los tipos |
| PHARMAC [¥] | Nueva Zelanda | <ul style="list-style-type: none"> Estudios clínicos aleatorizados Estudios clínicos no aleatorizados Estudios de cohorte Estados de casos y controles Estudios no publicados Estudios en curso |
| G-BA [§] | Alemania | <ul style="list-style-type: none"> Estudios no comparativos (no especifica el tipo) Ensayos clínicos aleatorizados |

[§]G-BA = Comité federal

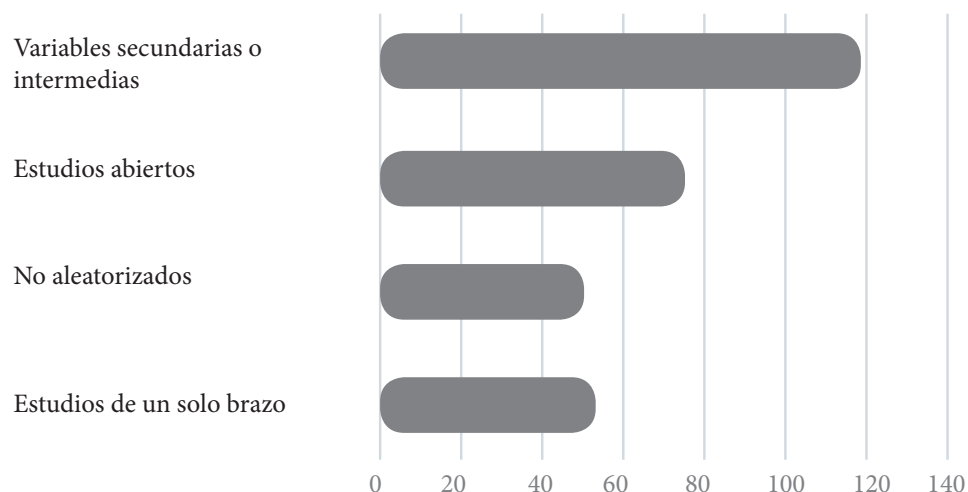
[¥]PHARMAC (por sus siglas en inglés) = Agencia de Gestión Farmacéutica

[#]NOMA (por sus siglas en inglés) = Agencia Noruega de Medicamentos

^{*}SMC (por sus siglas en inglés) = Consorcio de Medicamentos de Escocia

[†]NICE (por sus siglas en inglés) = Instituto Nacional de Excelencia en Salud

Figura 4. Ensayos clínicos utilizados para la presentación de evidencia en los procesos de autorización en el EMA -1999-2014



Fuente: Tabla 1- Elaboración propia a partir de la información de los manuales de evaluación de tecnologías en salud, de países con procesos complementarios para tratamientos o medicamentos para condiciones huérfanas (20-25).

Figura 4 - Elaboración propia a partir de los resultados de: Pontes C, Fontanet JM, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: Methodological uncertainties 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13(1):1-15.

DP-2. La evidencia de mundo real juega un papel importante en la toma de decisiones regulatorias de este tipo de tecnologías y podría ser considerada en los procesos de evaluación de medicamentos o tratamientos huérfanos.

La FDA define la evidencia de mundo real (RWE, por sus siglas en inglés) como “la evidencia clínica con respecto al uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivado del análisis de datos del mundo real” (34). Los datos del mundo real (RWD) se definen como “datos relacionados con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica que se recopilan habitualmente de una variedad de fuentes” (34). Algunos ejemplos de RWD incluye datos derivados de registros médicos electrónicos, reclamos médicos, datos de facturación, registros de productos y enfermedades y datos generados por el paciente (34).

La RWE y los RWD juegan un papel importante en el apoyo a la toma de decisiones regulatorias en la revisión de MH. Tendiendo cuenta que, para cada ER, el número de pacientes es pequeño y la posibilidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados fase III a menudo no es factible. Por lo tanto, existe una necesidad continua de explorar y utilizar RWD y RWE para ayudar a demostrar la seguridad y efectividad de los MH (35). Wu et al. en 2020 describieron diferentes fuentes comunes de RWD y ejemplos de casos donde se usó este tipo de información para respaldar las decisiones regulatorias de MH en Estados Unidos (35).

En primera instancia, se encuentra la cerliponasa alfa, un MH para el cual se utilizó un estudio de historia natural basado en un registro de enfermedades para generar RWE. Este medicamento, es una terapia de reemplazo enzimático que recibió aprobación de la FDA como el primer tratamiento para la enfermedad

de lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 2. La eficacia de la cerliponasa alfa se estableció en un estudio no aleatorizado, de un solo brazo y abierto, de 48 semanas con una extensión a 96 semanas, realizado en 24 pacientes pediátricos sintomáticos de ≥ 3 años de edad con la enfermedad de interés. Esta población se comparó con 42 pacientes no tratados con características similares, pero no idénticas, de un registro de historia natural (35). Otro ejemplo es la asfotasa alfa, un caso que ilustra cómo se generó RWE a partir de una revisión retrospectiva de históricas clínicas para respaldar una decisión regulatoria en el contexto de una ER. La FDA en 2015, aprobó la asfotasa alfa para el tratamiento de pacientes con hipofosfatasa de inicio perinatal/infantil y juvenil. La aprobación de este medicamento para pacientes con las formas perinatal e infantil se basó en dos estudios fase 2 multicéntricos, multinacionales, de un solo brazo, abiertos, en 68 pacientes tratados, en comparación con 48 pacientes, con características similares de edad y la enfermedad, de un estudio retrospectivo de historia natural. Este grupo de comparación, se basó en una revisión retrospectiva de la historia natural de la hipofosfatasa perinatal e infantil en centros médicos académicos que habían diagnosticado o manejado la enfermedad en un estadio grave (35).

Por otra parte, el triacetato de uridina es un caso de MH, en el cual se generó RWE a partir de fuentes diferentes a las descritas anteriormente para respaldar la decisión reglamentaria (35). Este medicamento recibió en 2015 la aprobación de la FDA como el primer tratamiento de la oroticaciduria hereditaria, un trastorno autosómico recesivo, extremadamente raro en bebés y niños. La aprobación de este medicamento, que es un profármaco de la uridina, se basó en un ensayo de un solo grupo de cuatro pacientes y una revisión de la literatura que resumió la información publicada durante varias décadas sobre 19 individuos tratados con la uridina (36). Estos casos anteriormente descritos, hacen evidente cómo la RWE y los RWD pueden ser utilizados para guiar y respaldar las aprobaciones

de MH, teniendo en cuenta la dificultad de desarrollar y tener disponibles ensayos clínicos con un número considerable de pacientes.

Finalmente, un estudio reciente realizado por Facey et al. donde a través de reuniones y otros medios, capturaron las apreciaciones de los representantes de organismos de ETS, entes reguladores, terceros pagadores, organismos gubernamentales, organizaciones de investigación clínica, la industria farmacéutica, grupos de pacientes y la academia en cuanto al uso potencial de la RWE para soportar las decisiones de tecnología altamente innovadores, en las cuales entran los tratamientos de ER. A continuación, se presentan los resultados de los organismos de ETS, la industria, los entes reguladores, los pacientes y clínicos (36).

Tabla 2. Uso potencial de la evidencia de mundo real según las perspectivas de diferentes actores.

| Partes interesadas | Uso potencial de la evidencia de mundo real |
|--|--|
| Organismos de evaluación de tecnologías en salud | <p>Resolución de las incertidumbres en la determinación de valor inicial de la evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir el estándar actual de atención. • Crear un comparador para la contextualización de la eficacia. • Completar los modelos de costo-efectividad e impacto presupuestario. <p>Acuerdo de entrada gestionado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los resultados en la práctica clínica. • Resolver incertidumbres identificadas en la evaluación inicial. <p>Revaloración:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completar la base de evidencia clínica y económica que está disponible en la evaluación inicial. • Monitorear la utilización y evaluar el impacto presupuestario en la práctica clínica. |
| Organismos de evaluación de tecnologías en salud | <ul style="list-style-type: none"> • Explicar la experiencia del “mundo real” de los pacientes. • Evaluar las necesidades insatisfechas. • Medición de los beneficios y riesgos del paciente por medio de los resultados que son importantes para los pacientes. |
| Entes reguladores | <p>Agregar conocimiento novedoso sobre el uso y el rendimiento de los medicamentos, complementando la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidemiología. • Contextualizar la eficacia. • Resultados informados por el paciente. • Farmacovigilancia. |
| Industria farmacéutica | <p>A lo largo del ciclo de vida de la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprender el panorama terapéutico y las necesidades insatisfechas. • Desarrollo clínico temprano. • Conocimiento de la historia natural. • Información de seguridad. • Efectividad clínica. • Modelamiento económico. |

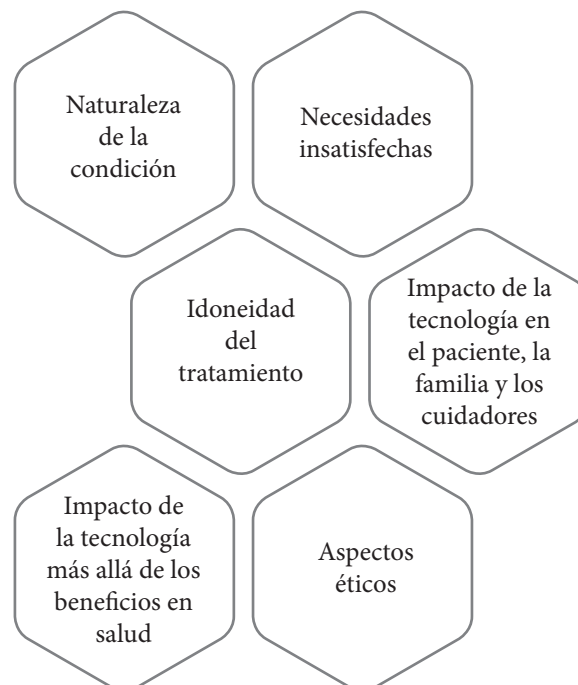
DP-3. Los marcos de evaluación de tecnologías en salud para enfermedades huérfanas, podrían incluir factores de decisión adicionales a los de efectividad y costo-efectividad.

Facey et al., a partir de la evaluación y revisión de los procesos de ETS de Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, recomiendan que las evaluaciones de los TER, se tengan en cuenta factores de decisión, que vayan más allá de la efectividad (y costo-efectividad) del tratamiento como: el impacto de la enfermedad para el paciente, la familia y los cuidadores, la severidad y la rápida progresión de la enfermedad, la ausencia de un tratamiento alternativo autorizado, la rareza de la condición y la innovación del tratamiento que se está evaluando (16).

Los dominios y modificadores de decisión que se tengan en cuenta deben soportarse también en evidencia recopilada de forma similar como para los dominios de efectividad y costo efectividad. Esta recopilación debe ser estructurada y puede incluir fuentes como revisiones sistemáticas de la literatura, reunión de expertos, grupos focales, entrevistas, consenso de expertos y cuestionarios para comprender los problemas relacionados con la naturaleza de la condición. Cualquiera que sea la metodología que se utilice debe haber una especificación previa del estudio, rigor en la realización de informes no sesgados para proporcionar evidencia sólida (16).

Con base en lo anterior, el grupo desarrollador, revisó los manuales de ETS y formatos de países con procesos complementarios para evaluación de TER, con el fin identificar los dominios o aspectos considerados adicionales a los de efectividad y costo-efectividad para la toma de decisiones o deliberación, los cuales se presentan a continuación y se resumen en la figura 5 en conjunto con los propuestos por Facey et al. (16):

Figura 5. Factores de decisión considerados en los procesos de evaluación de tratamientos o medicamentos huérfanos.



NICE:

El comité evaluador tiene en cuenta la naturaleza de la condición y el impacto de la nueva tecnología más allá de los beneficios en salud, como factores adicionales en su marco de evaluación. Esta información es considerada como evidencia en el proceso (20).

Tabla 3. Factores considerados para la toma de decisiones por el NICE

| Factores adicionales considerados en la toma de decisiones | | |
|--|--|---|
| Naturaleza de la condición | Impacto de la tecnología más allá de los beneficios en salud | Beneficios para los cuidadores en términos de salud |
| <ul style="list-style-type: none"> • Curso subyacente de la enfermedad, la morbilidad y la mortalidad. • Necesidades específicas de los pacientes que aborda la tecnología. • Discapacidad clínica del paciente con el tratamiento estándar actual. • El impacto de la condición en la salud física, emocional y la vida diaria (incluida la capacidad para trabajar, la escolarización, las relaciones y el funcionamiento social). • Impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los cuidadores y familiares. • Alcance y naturaleza de las opciones de tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> • El beneficio a largo plazo potencial para el sistema de salud en investigación e innovación. • El impacto de la tecnología en el servicio especializado que se presta. • Beneficios existentes importantes no relacionados con la salud. • Ahorros potenciales. | <ul style="list-style-type: none"> • Magnitud general de los beneficios para la salud de los cuidadores, cuando sea relevante. |

PHARMAC:

Consideran como factores adicionales, la necesidad insatisfecha, los beneficios en salud y la idoneidad (24). Específicamente, para las ER, los factores más relevantes a considerar son:

- Necesidades de salud de la persona: a menudo se considera que las personas con una afección poco común tienen una gran necesidad de salud, debido a que son condiciones debilitantes y graves.
- La disponibilidad e idoneidad de los medicamentos, los dispositivos médicos y los tratamientos existentes: a menudo las personas con ER tienen opciones limitadas de tratamientos alternativos disponibles.
- Necesidad de salud de otros: el cuidado de una persona con una ER puede afectar la salud de quienes lo cuidan.

Tabla 4. Factores considerados por el PHARMAC

| Factores más importantes considerados para los tratamientos o medicamentos huérfanos | | |
|--|--|--|
| Necesidad | Beneficios en la salud | Idoneidad |
| <ul style="list-style-type: none"> • El impacto en las prioridades de salud del gobierno. • El impacto en la salud de los grupos que experimenta desigualdades en salud. • La disponibilidad e idoneidad de los medicamentos existentes. • Las necesidades en salud de la persona. | <ul style="list-style-type: none"> • El beneficio en salud para la familia y la sociedad. | <ul style="list-style-type: none"> • Las características del medicamento o dispositivo médico que influyen en el uso por parte de la persona. • Las características del medicamento o dispositivo médico que impactan en el uso por parte de la familia y la sociedad en general. • Las características del medicamento o dispositivo médico que influyen en el uso por parte del personal sanitario. |

SMC:

Tiene en cuenta los siguientes factores en su marco de evaluación de MH: Naturaleza de la condición, impacto más allá de los beneficios directos para la salud y en los servicios especializados (21,22).

Tabla 5. Factores considerados por el SMC

| Factores adicionales considerados en la toma de decisiones | |
|---|--|
| Naturaleza de la condición | Impacto más allá de los beneficios directos para la salud y en los servicios especializados |
| <ul style="list-style-type: none"> • Severidad de la condición, síntomas, patrón de progresión de la enfermedad, nivel de discapacidad, efecto global sobre la morbilidad y la mortalidad. • Efecto sobre el funcionamiento (Capacidad para trabajar, participar en la educación, autocuidado, actividades de la vida diaria). • Efecto sobre la calidad de vida del paciente y sobre la calidad de vida de sus familiares y cuidadores. • Descripción de las opciones de tratamiento disponibles actualmente. Esto puede incluir tratamientos específicos de la enfermedad y/o terapias de apoyo. • Limitaciones de los tratamientos actualmente disponibles, incluidos los efectos secundarios, la carga en términos de administración y seguimiento, hospitalización y asistencia clínica. • Nivel de necesidad insatisfecha en el sistema de salud. | <ul style="list-style-type: none"> • Oportunidad para que los pacientes contribuyan a la sociedad, mejoren el funcionamiento familiar o continúen en el empleo o la educación. • Impacto en la calidad de vida de los cuidadores y capacidad de trabajar. • Impacto para adoptar una perspectiva más amplia sobre la rentabilidad del medicamento. • Implicaciones de la introducción del nuevo medicamento en el sistema de salud, incluido la dotación del personal, requisitos de infraestructura y capacitación. |

Fuente: Tabla 4 - Adaptado de PHARMAC. The Factors for Consideration is the framework PHARMAC uses when making funding decisions. [Internet]. Pharmac | New Zealand Government. [citado 27 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/the-funding-process/policies-manuals-and-processes/factors-for-consideration>

Tabla 5 - Adaptado de SMC. Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Scottish Medicines Consortium. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>

Estos criterios de decisión también han sido considerados en los análisis de decisión multicriterio (MCDA, por sus siglas en inglés) aplicados a MH. El MCDA es un conjunto de métodos y herramientas creados para respaldar la toma de decisiones complejas y puede mejorar la calidad y transparencia de las decisiones de priorización, cobertura y reembolso para tecnologías de atención médica como los MH (2). Estos métodos proporcionan la capacidad analítica y la infraestructura metodológica necesaria para agregar explícitamente todos los elementos, los intereses, los criterios, los valores y las inquietudes en la toma de decisiones (37). Diferentes revisiones muestran que los criterios críticos más utilizados en los métodos de MCDA para realizar evaluaciones sobre ER son; la necesidad insatisfecha, la disponibilidad de alternativas terapéuticas, la gravedad o severidad de la enfermedad, la seguridad, el tamaño de la población afectada, la eficacia comparativa, la rareza de la enfermedad, el impacto presupuestal, el uso para una simple indicación, la innovación, la calidad de la evidencia y el beneficio terapéutico (2,38).

El MCDA ya se ha venido considerando para la ETS de tratamientos de MH (39). En España y Cataluña se han desarrollado marcos de MCDA específicos para condiciones huérfanas. El NICE, en su grupo de tecnologías altamente especializados, el cual evalúa tratamientos para condiciones ER, también lo utiliza (39). Por tanto, El MCDA podría ser un método utilizado para la evaluación y reembolso para TER, considerando los desafíos de la evaluación de estos tratamientos por medio de los procesos estándar.

DP-4. En los procesos de evaluación de tecnologías en salud para enfermedades huérfanas, la participación de expertos y pacientes es fundamental para abordar la incertidumbre y comprender mejor el valor del tratamiento o medicamento.

Facey et al. (16) consideran fundamental en el marco de las evaluaciones de tecnologías destinadas a ER que se establezca un comité separado de evaluación o un comité general que incluya varios especialistas en estas patologías. Estos autores recomiendan que, si se utiliza una ruta de evaluación separada, el comité de evaluación debe incluir miembros que tengan experiencia en el tratamiento y la investigación de los problemas relacionados de la condición de salud, puntualmente en ER. Además, es particularmente importante incluir pediatras que tratan a pacientes con estas condiciones, especialistas que tratan a los pacientes adultos, genetistas clínicos, dos representantes de grupos de pacientes y una persona con experiencia en ética/filosofía para ayudar al comité a equilibrar los diferentes argumentos. Además, teniendo en cuenta el informe constante de problemas psicológicos para pacientes, cuidadores y familiares, un psicólogo también podría ser útil (16).

Por otro lado, si la evaluación de la tecnología se realiza a través de un comité general, debe haber al menos un especialista en ER del adulto, uno pediátrico y un representante del grupo de pacientes con este tipo de enfermedades. En dicho comité, puede ser necesario incluir otros especialistas que tengan experiencia en el tratamiento de pacientes con alguna condición particular, ya que, dadas las diversas manifestaciones clínicas de una enfermedad rara, los especialistas como cardiólogos, especialistas en metabolismo, etc. pueden proporcionar información valiosa (18).

Los países con procesos diferenciales para la evaluación de TER cuentan con un comité separado y específico para la evaluación de la evidencia y la toma de decisiones respecto a estas terapias. Este comité está conformado por profesionales con experiencia en ER que solo evalúan tratamientos de este tipo. No obstante, la mayoría de países independientemente del tipo de comité, permiten la participación de expertos clínicos y de los pacientes, con el objetivo de que

proporcionen información sobre la condición de salud, la vía de tratamiento y los impactos del tratamiento en la práctica clínica, para respaldar la comprensión e interpretación de la evidencia (19). Además, estos actores pueden ayudar a resolver las incertidumbres en la interpretación de la evidencia clínica y conocer beneficios que no hayan sido capturados en los estudios (19).

DP-5. Ante la incertidumbre en la evidencia clínica, se podría considerar la aprobación de medicamentos huérfanos a través de acuerdos de acceso gestionado basado en resultados.

Cuando la evidencia sobre la efectividad clínica o el impacto de la tecnología en otros resultados de salud está ausente, es débil o incierta en la evaluación inicial, el NICE puede recomendar el acuerdo de acceso gestionado (MAA, por sus siglas en inglés). El MAA permite que el medicamento esté disponible para su uso por un periodo limitado, mientras se genera evidencia valiosa por medio de la recopilación de RWD. Por tanto, permite que los pacientes tengan acceso al nuevo tratamiento mientras se siguen recopilando datos de resultado a largo plazo y antes que se tomen decisiones finales sobre la tecnología. Una vez se termina el acuerdo, el MH vuelve a pasar por la revisión del comité evaluador para una decisión final (20).

El SMC tiene un proceso similar al NICE, en el cual, una vez se revisan los documentos de eficacia clínica inicialmente presentados por el fabricante y se reconoce la incertidumbre en la evidencia que respalda el medicamento, las empresas farmacéuticas deberán desarrollar un plan de recopilación de datos para capturar los resultados clínicos relevantes y los resultados informados por el paciente, que tengan como objetivo abordar en la mayor medida posible las incertidumbres dentro de la base de evidencia

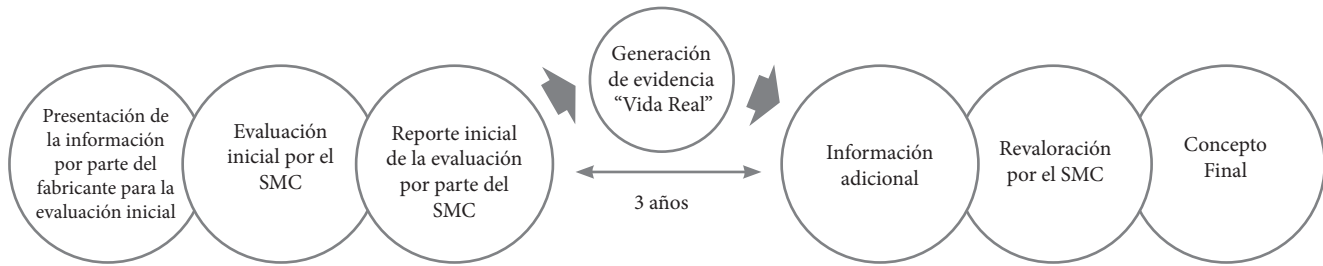
existente identificadas en la evaluación inicial, con el fin de aumentar la confianza del SMC en los resultados clínicos y la rentabilidad del medicamento en el momento de la reevaluación posterior (21,22).

Estos procesos condicionados del NICE y del SMC, se conocen como acuerdo de acceso gestionado basado en resultados (OMBEA), el cual se ha venido implementando para gestionar las incertidumbres relacionadas con la efectividad clínica y en la vida real de los TER en diferentes países (40).

Uno de los medicamentos que ha estado disponible bajo este tipo de acuerdo tanto por el NICE como por el SMC, es el nusinersen (40). Este medicamento está destinado al tratamiento de la atrofia muscular espinal y se administra como una inyección intratecal con cuatro dosis de carga en los primeros 2 meses y luego una sola dosis de mantenimiento cada 4 meses (41,42).

El acuerdo del NICE para este tratamiento se estableció en julio de 2019 para resolver incertidumbres clínicas y económicas relacionadas con las características de la población, la administración del tratamiento, la eficacia en la vida real y a largo plazo, los tratamientos concomitantes y sus costos relacionados, y la utilización de recursos de atención médica, por medio de la recolección de datos clínicos, medidas de resultados reportados por los pacientes e información relacionada con la utilización de recursos (40). El acuerdo tiene una duración de 5 años, con un mínimo de recopilación de 3 años (40). En la evaluación reciente de los datos recolectados se evidenció que los resultados son prometedores, y se ha podido incluir otro grupo de pacientes que no se habían considerado en el inicio del acuerdo.

Figura 6. Proceso de aprobación condicional del SMC



DP-6. En las evaluaciones de medicamentos o tratamientos huérfanos se podrían considerar los resultados informados por los pacientes que permitan conocer y evaluar el impacto o beneficio de la tecnología desde la perspectiva del paciente y del cuidador.

En las ER, es fundamental cuantificar los resultados que sean significativos desde la perspectiva del paciente y que midan el impacto de los tratamientos en otras dimensiones de la vida además de los efectos clínicos. Establecer resultados relevantes para el paciente y la familia como la calidad de vida, la independencia y el impacto en la productividad podrían ser más apropiados para capturar una imagen más completa de la morbilidad y el impacto potencial de un nuevo tratamiento (43).

A partir de la revisión de los manuales con procesos complementarios para TER se identificaron desenlaces que pueden ser considerados para evaluar el beneficio del tratamiento desde la perspectiva del paciente. Estos resultados abarcan cualquier efecto del medicamento o tratamiento en las medidas de resultados reportados por los pacientes (PROM, por sus siglas en inglés). Los

PROM, se utilizan para medir y recopilar datos del estado de un paciente informado directamente por él, generalmente relacionados con la calidad de vida, los síntomas, los efectos de la tecnología y la experiencia que está teniendo con la atención o el tratamiento (20–22,44).

El uso de PROM es cada vez más frecuente para obtener información sobre el valor de un tratamiento y, a menudo, se tiene en cuenta durante los procesos de ETS, al tomar decisiones de aprobación de un tratamiento para uso rutinario. Esto se debe a que las perspectivas de los pacientes proporcionan información crucial para los tomadores de decisiones en estos contextos, particularmente en las ER (40), porque en general estas enfermedades no tienen cura y conocer el efecto del tratamiento en la función y calidad de vida del paciente es un aspecto importante.

Los PROM pueden capturar cambios sutiles pero significativos con la tecnología de interés desde la perspectiva del paciente. Algunos ejemplos de estos tipos de resultados que podrían incluirse en las evaluaciones de TER son: la calidad de vida, el estado de salud, la función física, la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, la adherencia al tratamiento, la experiencia y la satisfacción del paciente (20–22,44). Adicionalmente, las evaluaciones también podrían incluir desenlaces relacionados con el impacto potencial del tratamiento o medicamento en la calidad de

vida y la capacidad para trabajar por parte de los cuidadores y familiares (21).

Otros desenlaces que pueden ser considerados son las ventajas de la tecnología. Estos pueden incluir diferencias en términos de: pruebas para la selección o seguimiento de los pacientes, vías administración y cambios en el servicio de salud. Por tanto, cualquier resultado que vaya más allá de los beneficios en salud podría ser considerado en las evaluaciones de MH (21).

Un análisis de los MH aprobados por la FDA entre 2002 y 2017 evidenció que en 13 de ellos los documentos presentados para la aprobación incluían desenlaces de eficacia evaluados por medio de PROM, los cuales estaban relacionados con los síntomas, la función física y la calidad de vida. Además, estos criterios de valoración fueron el resultado principal en 7 de ellos. Los autores concluyeron que el uso de este tipo de resultados, mostraba un aumento en cuanto a su utilización, pero aún sigue siendo relativamente bajo, lo cual se puede deber a los desafíos con el desarrollo e implementación de PROM en ensayos clínicos para tratamientos de ER (45). Se han propuesto diferentes soluciones para superar estos desafíos, entre las más importantes están: la utilización de medidas genéricas, establecer una medida de resultado central para cada enfermedad, subtipo de enfermedad o enfermedad similar y utilizar PROM para grupos de enfermedades cuando no existan para cada enfermedad en específico (46).

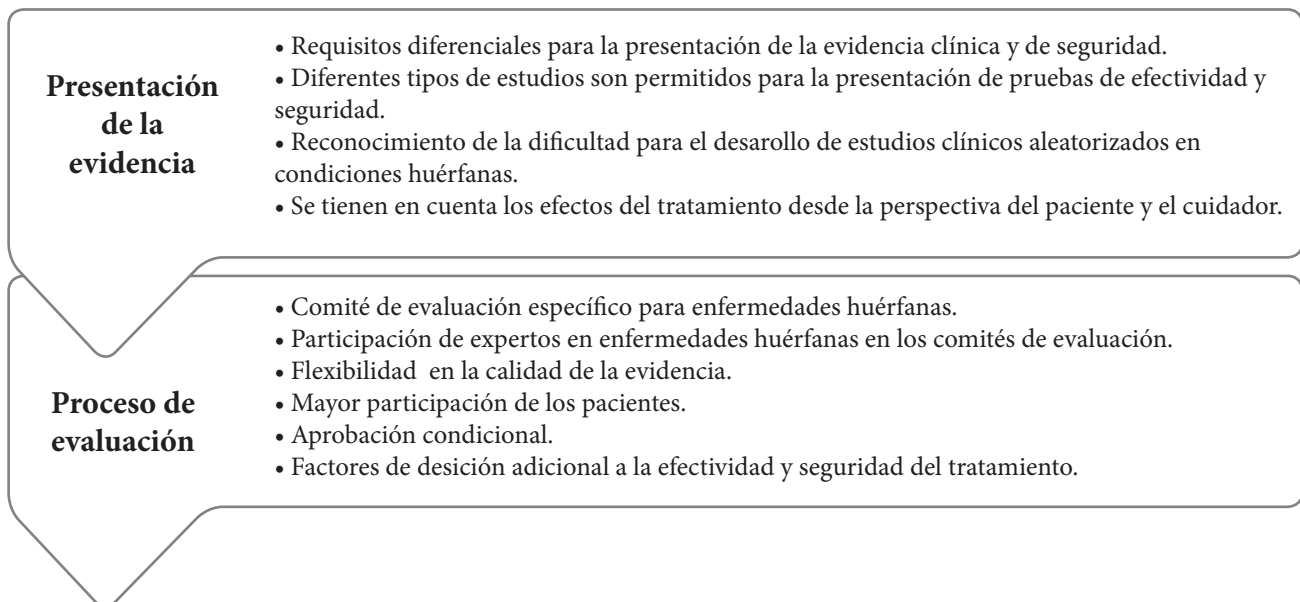
Conclusión

A partir de la revisión de la evidencia científica y de los manuales ETS se establecieron declaraciones de posición respecto a las consideraciones para el desarrollo de evaluaciones de tecnologías en salud para enfermedades huérfanas. Estas declaraciones de posición se basaron en las características principales de los procesos de evaluación establecidos por diferentes países a nivel mundial para gestionar las especificidades y desafíos que presentan los tratamientos para patologías clasificadas como huérfanas de una manera más consistente y justa.

Dentro de estas características se encuentran principalmente requisitos diferenciales para la presentación de la evidencia clínica, factores de decisión adicionales a los de efectividad y costo efectividad del tratamiento, mayor participación por parte de pacientes y los expertos clínicos en los comités de evaluación, y la aprobación condicional para abordar las posibles incertidumbres de efectividad clínica y de seguridad en estos tratamientos (Figura 7).

Las declaraciones de posición propuestas resumen las características claves de los procesos que se están implementando actualmente por los principales organismos encargados de la aprobación de tecnologías en salud a nivel mundial, en las evaluaciones de medicamentos o tratamientos huérfanos. Estas declaraciones no buscan establecer, ni pretenden sugerir, un proceso ideal para la evaluación medicamentos o tratamientos clasificados como huérfanos.

Figura 7. Principales características de los procesos complementarios para la evaluación de tratamientos destinados a condiciones huérfanas



Referencias:

- Clarke S, Ellis M, et al. The impact of rarity in NICE's health technology appraisals. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):1–7.
2. Lasalvia P, Prieto-Pinto L, et al. International experiences in multicriteria decision analysis (MCDA) for evaluating orphan drugs: a scoping review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2019;19(4):409–20.
3. Richter T, Nestler-Parr S, et al. Rare disease terminology and definitions - A systematic global review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. 2015;18(6):906–14.
4. Orphan designation: Overview European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
5. Bouwman ML, Sousa JJS, et al. Regulatory issues for orphan medicines: A review. *Health Policy and Technology*. 2020;9(1):115–21.
6. Montserrat Moliner A, Waligora J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1031:561–87.
7. Blonda A, Denier Y, et al. How to value orphan drugs? A review of European value assessment frameworks. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:695.
8. Balijepalli C, Gullapalli L, et al. Can standard health technology assessment approaches help guide the price of orphan drugs in Canada? A review of submissions to the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Common Drug Review*. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2020;12:445–57.
9. Annemans L, Aymé S, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):1–15.
10. Brenna E, Polistena B, et al. The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76(6):755–64.
11. Zelei T, Molnár MJ, et al. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1):1–11.
12. European Medicines Agency. 2020 EU report orphan contribution. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2020_en.pdf
13. Friedmann C, Levy P, et al. Using multi-criteria decision analysis to appraise orphan drugs: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2018;18(2):135–46.
14. Nicod E, Annemans L, et al. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;123(2):140–51.
15. Nestler-Parr S, Korchagina D, et al. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. 2018;21(5):493–500.
16. Facey KN, Whittal A, et al. HTA appraisal framework suitable for rare disease treatments. 2021. Disponible en: https://www.impact-hta.eu/_files/ugd/e1a359_bdba35aaa891440b8475cf174b937407.pdf.
17. Pant S, Visintin S. *Drugs for rare diseases: a review of national and international health technology assessment agencies and public payers' decision-making processes*. Ottawa: CADTH. 2018;
18. Page MJ, Moher D, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and

exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160 .

19. Nicod E, Whittal A, et al. Are supplemental appraisal/reimbursement processes needed for rare disease treatments? An international comparison of country approaches. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 ;15(1):1–14.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Interim process and methods of the highly specialised technologies programme Updated to reflect 2017 changes. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance/hst-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>

21. Scottish Medicines Consortium. A Guide to the Ultra-Orphan Pathway. 2019. Disponible en: https://www.gov.scot/binaries/content/documents/govscot/publications/advice-and-guidance/2019/05/ultra-orphan-medicine-pathways-guidance/documents/ultra-orphan-medicines-pathway-guide/ultra-orphan-medicines-pathway_guide/govscot%3Adocument/Generic%2BGuidance%2B-%2BUltra-orphan%2Bpathway_draft%2Bguidance%2B-%2Bfinal.pdf

22. Scottish Medicines Consortium . Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>

23. NOMA. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals. 2018. Disponible en: <https://legemiddelverket.no/Documents/English/Public%20funding%20and%20pricing/Documentation%20for%20STA/Guidelines%2018.10.2021.pdf>

24. PHARMAC. Factors for Consideration - Pharmac | New Zealand Government. Available from: <https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/the-funding-process/policies-manuals-and-processes/factors-for-consideration/>

25. G-BA. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5801/2019-06-20_VerfO_Aenderung-Anlage-II_Kapitel-5_Anlage-II-1_WZ.pdf

26. Pontes C, Fontanet JM, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: Methodological uncertainties 11 *Medical and Health Sciences* 1117 *Public Health and Health Services*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):1–15.

27. Onakpoya IJ, Spencer EA, et al. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ open*. 2015;5(6).

28. Fregonese L, Greene L, et al. Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. *Drug Discovery Today*. 2018;23(1):90–100.

29. Hofer MP, Hedman H, et al. Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discovery Today*. 2018;23(2):424–33.

30. Winstone J, Chadda S, et al. Review and comparison of clinical evidence submitted to support European Medicines Agency market authorization of orphan-designated oncological treatments. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):1–7.

31. Sasinowski, Frank J. “Quantum of effectiveness evidence in FDA’s approval of orphan drugs.” *Drug Information Journal* 46.2 (2012): 238-263.

32. Sasinowski FJ, Panico EB, et al. Quantum of Effectiveness Evidence in FDA’s Approval of Orphan Drugs: Update, July 2010 to June 2014. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015;49(5):680–97.

33. Griffiths EA, Macaulay R, et al. The role of noncomparative evidence in health technology assessment decisions. *Value in Health* . 2017;20(10):1245–51.

34. FDA. Framework for FDA’s Real-World Evidence Program. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.

35. Wu J, Wang C, et al. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-Current status and future directions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020;29(10):1213–8.
36. Facey KM, Rannanheimo P, et al. Real-world evidence to support Payer/HTA decisions about highly innovative technologies in the EU-actions for stakeholders. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2020;36(4):459–68.
37. de Andrés-Nogales F, Cruz E, et al. A multi-stakeholder multicriteria decision analysis for the reimbursement of orphan drugs (FinMHU-MCDA study). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16.1 (2021): 1-12.
38. Baran-Kooiker A, Czech M, et al. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) models in health technology assessment of orphan drugs-a systematic literature review. Next steps in methodology development? *Frontiers in Public Health*. *Frontiers in Public Health* (2018): 287.
39. Schey C, Postma MJ, et al. Assessing the preferences for criteria in Multi-Criteria Decision Analysis in treatments for rare diseases. *Frontiers in Public Health*. 2020 May 8;8:162.
40. Facey KM, Espin J, et al. implementing outcomes-based managed entry agreements for rare disease treatments: Nusinersen and tisagenlecleucel. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(9):1021.
41. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nusinersen [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf
42. European Medicines Agency (EMA). Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: nusinersen. 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_es.pdf
43. Belter L, Cruz R, et al. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: A baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):1–11.
44. NICE. Highly specialised technologies evaluation programme specification for company submission of evidence. 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance>
45. Hong YD, Villalonga-Olives E, et al. Patient-reported outcomes in orphan drug labels approved by the US Food and Drug Administration. *Value in Health*. 2019;22(8):925–30.
46. Whittal A, Meregaglia M, et al. The use of patient-reported outcome measures in rare diseases and implications for health technology assessment. *The Patient*. 2021;14(5):485–503.

Anexo 1. Reporte de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas

| Reporte de búsqueda electrónica No. 1 | | |
|---------------------------------------|--|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R) 1946 to Sep 16, 2021 | |
| Plataforma | Ovid | |
| Fecha de búsqueda | 16 de septiembre del 2021 | |
| Rango de fecha de búsqueda | Ninguna | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguna | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 1. exp Rare Diseases/ 2. "rare disease* ".ab,ti. 3. "orphan disease* ".ab,ti. 4. "ultra-rare disease* ".ab,ti. 5. "Rare disorder* ".ab,ti. 6. "Rare condition* ".ab,ti. 7. exp Orphan Drug Production/ 8. "ultra-orphan Drug* ".ab,ti. 9. "ultra orphan Drug* ".ab,ti. 10. "orphan drug* ".ab,ti. 11. "orphan medicinal product* ".ab,ti. 12. "omp".ab,ti. 13. "omps".ab,ti. 14. "orphan medicine* ".ab,ti. 15. "ultra orphan medicine* ".ab,ti. 16. "ultra-orphan medicine* ".ab,ti. 17. 1 or 2 or 3 or 4 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 18. exp Technology Assessment, Biomedical/ 19. "health-technology assessment".ab,ti. 20. "health technology assessment".ab,ti. 21. "hta".ab,ti. 22. "biomedical technology assessment".ab,ti. 23. (assessment* adj3 Technology).ab,ti. 24. "apprais* ".ab,ti. 25. 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 26. "consideration* ".ab,ti. 27. "recommendation* ".ab,ti. 28. "framework* ".ab,ti. 29. "develop* ".ab,ti. 30. "model* ".ab,ti. 31. 26 or 27 or 28 or 29 or 30 32. 17 and 25 33. 31 and 32 | (12,330) 20,478 888 64 7,875 14,728 1,315 10 10 1,182 95 2,506 1,234 43 1 1 48,919 11,493 3,988 3,988 2,642 2 6,858 48,974 64,579 264,703 244,655 224,411 3,973,995 2,605,284 6,287,236 200 116 |
| Referencias identificadas | 116 | |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | |
|--|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | Embase |
| Plataforma | Elsevier |
| Fecha de búsqueda | 16 septiembre 2021 |
| Rango de fecha de búsqueda | Ninguna |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguna |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. “rare disease”/ exp (42,203) 2. “rare disease* “: ab,ti. (41,932) 3. “orphan disease*”: ab,ti (1,940) 4. “ultra rare disease* “:ab,ti. (223) 5. “ultra-rare disease* “:ab,ti.(223) 6. “rare disorder*”:ab,ti (15,035) 7. “rare condition*” :ab,ti (28,284) 8. “Orphan Drug” / exp (3,475) 9. “ultra-orphan Drug* “:ab,ti (60) 10. “ultra orphan Drug* “:ab,ti (60) 11. “oprahn Drug* “:ab,ti (3,064) 12. “orphan medicinal product* “: ab,ti (316) 13. “omp” : ab,ti (3,340) 14. “omps” : ab,ti (1,527) 15. “orphan medicine* : ab,ti (133) 16. “ultra orphan medicine* “:ab,ti.(9) 17. “ultra orphan medicine* “: ab,ti (9) 18. #1 or #2 or #3 or # 4 or# 6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 (117,141) 19. “biomedical technology assessment” /exp (15,447) 20. “health-technology assessment”: ab,ti (6,686) 21. “health technology assessment”: ab,ti (6,686) 22. “hta”: ab, ti (7,419) 23. “biomedical technology assessment” : ab, ti (2) 24. (assessment* NEAR/3 tecnologia): ab, ti (11,111) 25. “apprais*” : ab, ti (72,851) 26. #19 or # 20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 (97,554) 27. “consideration*”: ab,ti (395,521) 28. “recommendation*” : ab,ti (402,990) 29. “framework*” : ab,ti (348,536) 30. “develop*”:ab,ti (6,088,778) 31. “model*”: ab,ti (4,039,876) 32. #27 or #28 or # 29 or #30 or #31 (9,60,052) 33. #18 and # 26 (850) 34. #32 and #33 (557) 35. #34 and (“article/it or “article in press”/ it or “chapter”/ it or “review”/ it) (184) 36. #34 and (“article/it or “article in press”/ it or “chapter”/ it or “review”/ it) and ([embase]/ lim or [pubmed-not-medline]/lim (162) |
| Referencias identificadas | 162 |

Anexo 2. Reporte de búsqueda en fuentes complementarias

| Sitio u organización | Términos |
|---|--|
| Orph-val working group | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:www.orph-val.org/ |
| European Observatory on Health Systems and Policies | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" :site:https://eurohealthobservatory.who.int/ allintext: "orphan drugs" or "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site: www.hspm.org |
| NICE | allintext: "orphan drugs" or "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:www.nice.org.uk/ |
| PHARMAC | allintext:"orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:https://pharmac.govt.nz |
| SMC | allintext:"orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:https://www.scottishmedicines.org.uk/ |
| NOMA | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:https://legemiddelverket.no |
| G-BA | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:https://www.g-ba.de/ |
| Impact Health technology Assessment | allintext: allintext: "orphan drugs" or "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:www.impact-hta.eu |
| Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site:https://aquas.gencat.ca |

| | |
|--|---|
| Orphanet | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site: www.orpha.net |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site: www.cadth.ca/ |
| Health Technology Assessment International | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" OR "HTA" site: https://htai.org/ |
| European Network for Health Technology Assessment | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" "HTA" site: www.eunethta.eu/ |
| The international Network of Agencies for Health Technology Assessment | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" "HTA" site: www.inahta.org |
| European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) | allintext: "orphan drugs" OR "orphan drug" OR "Ultra orphan Drug" OR "Ultra orphan Drugs" OR "Orphan Medicinal Products" OR "Orphan Medicinal Product" AND "health technology assessment" OR "evaluation" OR "Value Assessment" OR "appraisal" "HTA" site: site: www.eucerd.eu/ |
| Ministerio de salud y protección social de Colombia | https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE |
| Red de evaluación de tecnologías en salud de las Americas -RedETSA | http://redetsa.org/wp/?page_id=402 |
| CRD york | https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ |

Lista de abreviaturas y siglas

| | |
|----------------|--|
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| ER | Enfermedades raras |
| ETS | Evaluación de tecnologías en salud |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos |
| G-BA | Comité federal |
| MAA | Acuerdo de acceso gestionado |
| MCDA | Análisis de decisión multicriterio |
| NICE | Instituto nacional de excelencia en salud y atención |
| NOMA | Agencia noruega de medicamentos |
| OMBEA | Acuerdo de acceso gestionado basado en resultados |
| PHARMAC | Agencia de gestión farmacéutica |
| PROM | Medidas de resultados reportados por los pacientes |
| RSL | Revisión sistemática de la literatura |
| RWD | Datos de mundo real |
| RWE | Evidencia de mundo real |
| SMC | Consortio de Medicamentos de Escocia |
| TER | Tratamientos para enfermedades raras |
| USA | Estados Unidos de América |

Financiación

El presente documento de posición, fue financiado por PTC-BIO, Colombia

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta revisión y este documento. Sin embargo, es importante declarar que el grupo desarrollador de NeuroEconomix realiza evaluación de tecnologías sanitarias para diferentes compañías de la industria farmacéutica.



www.neuroeconomix.com