

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Medicamentos huérfanos: ¿drama o desafío?

Orphan drugs: drama or challenge?

Carlos David Castañeda-Guillot <sup>1</sup>  , Gerardo Ramos-Serpa <sup>1</sup>  , Ronelsys Martínez-Martínez <sup>1</sup> <sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Recibido: 29 de julio de 2021

Aceptado: 31 de julio de 2024

Publicado: 04 de agosto de 2024

**Citar como:** Castañeda-Guillot CD, Ramos-Serpa G, Martínez-Martínez R. Medicamentos huérfanos: ¿drama o desafío?. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 20(2024): e1152. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/1152>

## RESUMEN

**Introducción:** los medicamentos huérfanos surgieron para el tratamiento de enfermedades raras, caracterizados por su alto costo, siendo los mismos de gran trascendencia por su impacto global para la salud pública y la sociedad.

**Objetivo:** describir el significado de los medicamentos huérfanos, rasgos del proceso de obtención, precios y retos en su aplicación.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica narrativa mediante una búsqueda no estructurada de información con la utilización de publicaciones en idioma inglés y español. PubMed, SciELO, Scopus fueron las bases de datos consultadas a través de Google Scholar. Para ello se emplearon los términos: medicamentos huérfanos/enfermedades raras, se seleccionaron 15 artículos de 30 detectados, a partir de su trascendencia en los últimos años en el abordaje de esta temática. Para la apreciación e interpretación de los documentos consultados se empleó el método analítico-sintético.

**Desarrollo:** se precisó que los llamados medicamentos huérfanos son fármacos no desarrollados ni comercializados por la industria farmacéutica, con un elevado costo, poca rentabilidad, demanda escasa por la baja prevalencia de enfermedades raras, que expresan la vigencia del drama sanitario asistencial y social como un dilema global. Conclusiones: Los medicamentos huérfanos son una necesidad asistencial sanitaria para enfermedades raras no resuelta en el mundo actual.

**Conclusiones:** los altos precios de los medicamentos huérfanos asociado a la poca rentabilidad por parte de la industria farmacéutica en el proceso investigación-producción-mercado son parte del imperativo dilema del desarrollo que enfrentan los sistemas sanitarios.

**Palabras clave:** Medicamentos Huérfanos; Enfermedades Raras; Salud Pública.

## ABSTRACT

**Introduction:** orphan drugs emerged for the treatment of rare diseases, characterized by their high cost, being of great importance due to their global impact on public health and society.

**Objective:** to describe the meaning of orphan drugs, features of the process of obtaining them, prices and challenges in their application.

**Methods:** A narrative literature review was carried out by means of an unstructured information search using publications in English and Spanish. PubMed, ScELO, Scopus were the databases consulted through Google Scholar. For this purpose, the terms: orphan drugs/rare diseases were used and 15 articles were selected out of 30 detected, based on their importance in recent years in the approach to this topic. The analytical-synthetic method was used to assess and interpret the documents consulted.

**Development:** it was specified that the so-called orphan drugs are drugs not developed or marketed by the pharmaceutical industry, with a high cost, low profitability, low demand due to the low prevalence of rare diseases, which express the validity of the health care and social drama as a global dilemma. Conclusions: Orphan drugs are an unresolved health care need for rare diseases in today's world.

**Conclusions:** the high prices of orphan drugs associated with the low profitability of the pharmaceutical industry in the research-production-market process are part of the imperative development dilemma faced by health systems.

**Keywords:** Orphan Drug Production; Rare Diseases; Public Health.

## INTRODUCCIÓN

El surgimiento del término de enfermedades raras en la década de los años 80 del pasado siglo XX planteó a la comunidad científica médica la necesidad de impulsar el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de las afecciones de baja prevalencia que fueron denominados medicamentos huérfanos (MH).<sup>(1)</sup>

Las enfermedades raras (ER) representan del 6 % al 8 % de la población mundial, exponente de su elevado impacto global. Según la OMS se han descrito 6.081 afecciones, que pueden aparecer desde el nacimiento y el transcurso de la infancia.<sup>(1,2)</sup>

La OMS ha considerado que a nivel mundial el número de ER asciende a 300 millones de personas entre niños y adultos; 25 millones corresponden a EE. UU; 30 millones a los países de la Unión Europea, de los cuales tres millones a España. Como expresara recientemente el Director General de la Organización Mundial de la Salud ante la 76ª Asamblea Mundial de la Salud: “Para los agentes patógenos, todos somos iguales, y así es como debemos vernos a nosotros mismos: un pueblo que comparte un planeta y que trabaja codo con codo con un solo propósito: el grado máximo de salud que se pueda lograr para todas las personas”.<sup>(3)</sup> No obstante, en lo referido a los MH, aún la deuda sanitaria y ética de la sociedad y de los sistemas de salud está lejos de ser saldada.<sup>(2)</sup>

En la actualidad se evalúa que a nivel global el número de ER para las que no se dispone tratamiento oscila entre 4000 a 5000 afecciones, lo que significa solo en el continente europeo de 25 a 30 millones de habitantes de su población.<sup>(1)</sup>

La atención a las personas que padecen de estas ER se relaciona estrechamente con los llamados medicamentos huérfanos (MH), los cuales presentan una serie de características y peculiaridades específicas, que se manifiestan no solo en cuanto a su efectividad médica, sino también en relación con las posibilidades de acceso a los mismos y las condiciones que ofrecen los gobiernos y los sistemas de salud en cada país para que efectivamente lleguen a los ciudadanos que los requieren, lo cual está lejos aún de poder

satisfacer los requerimientos de gran parte de los individuos que padecen de tales ER y que solo con determinados MH podrían incluso sobrevivir.<sup>(2,4)</sup>

El objetivo de la investigación se determinó para describir el significado de los medicamentos huérfanos, rasgos del proceso de obtención, precios y retos en su aplicación.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa mediante una búsqueda no estructurada de información con la utilización de publicaciones en idioma inglés y español. PubMed, Scielo, Scopus fueron las bases de datos consultadas a través de Google Scholar. Para ello se emplearon los términos: medicamentos huérfanos/enfermedades raras, se seleccionaron 15 artículos de 30 detectados, a partir de su trascendencia en los últimos años en el abordaje de esta temática.

Para la apreciación e interpretación de los documentos consultados se empleó el método analítico-sintético. La metodología del estudio siguió un enfoque cualitativo del problema, enfatizando en el estudio de la producción y acceso de los MH por su elevado costo para los pacientes con ER, y la significación de ello para la salud pública.

Se evaluaron los aspectos de asistencia médica, terapéutica y financieros del problema a analizar y su impacto a nivel mundial.

## DESARROLLO

Los “medicamentos huérfanos” (MH) fueron definidos como aquellos que no son desarrollados ni comercializados por la industria farmacéutica por su elevado costo, pero que son una necesidad para la salud pública. Están dirigidos al diagnóstico, prevención y terapéutica de enfermedades para las que no se dispone de un apropiado tratamiento.<sup>(2)</sup>

Las denominadas “enfermedades raras” (ER) son aquellas poco comunes, de baja prevalencia. La epidemiología de las ER ha mostrado las necesidades asistenciales y en particular los aspectos relacionados con la terapéutica. Además, las mismas exponen la problemática del desarrollo por parte de los investigadores de MH y definen las relaciones de la gestión con los sistemas salud-sociedad.<sup>(5)</sup>

Lo infrecuente de las ER hace que los fabricantes de medicamentos no posean la disponibilidad de su venta bajo las condiciones habituales del mercado, lo cual es exponente de la inequidad a que están sometidas por las condiciones de la oferta y la demanda del mercado de la industria farmacéutica, en lo que concierne a los MH para consumo de los que padecen ER.<sup>(6)</sup>

La prevalencia de las ER puede variar por región, territorio y país, lo que puede deberse a un origen genético y en ocasiones a la pesquisa de las mismas.

Prevalencia de enfermedades raras por número de habitantes en determinados países y regiones. (Tabla 1)

Tabla 1. Prevalencia de Enfermedades Raras

País	Prevalencia por 10,000 habitantes
EE. UU.	6,0
Unión Europea	5,0
Canadá	5,0
México	5,0
Australia	5,0
Japón	4,0
Corea del Sur	4,0
Rusia	1,0

Fuente: Castañeda C.<sup>(1)</sup>

Diferentes factores intervienen en las limitaciones de los MH, entre las que se destacan el proceso de investigación en la identificación de una nueva molécula, que habitualmente personifica una media de 10 años; el alto costo de inversión que puede representar millones de dólares y lo limitado de los resultados alcanzados, pues generalmente de 10 moléculas procesadas, solo una es seleccionada como beneficiosa para el tratamiento.<sup>(6,7)</sup>

En los países de la Unión Europea, EE. UU., Japón y Australia se han establecido en el transcurso de los últimos 40 años legislaciones encaminadas a su cumplimiento por la industria farmacéutica dirigidas a los procesos de investigación y producción de los nuevos medicamentos que son calificados como huérfanos, unido a su incentivo para la industria por su significado para la salud pública por la situación financiera de estos medicamentos, cuyo costo no puede ser recuperado por parte de la industria.<sup>(8)</sup>

Algunos países han incluido en la categoría de MH a productos biológicos y dietas médicas (nutrición parenteral y nutrientes farmacéuticos) específicos para las enfermedades. Así mismo, los MH deben cumplimentar todos los requerimientos establecidos para el consumo de medicamentos, precedido de estudios clínicos que demuestren su utilidad.

#### El drama de los medicamentos huérfanos

La posibilidad de adquisición y por otra parte la certeza o incertidumbre de la terapéutica de los MH en los resultados a esperar, precedida habitualmente por estudios clínicos pequeños, constituye un reto para los investigadores, la asistencia médico-social, la propia industria farmacéutica y en especial para los pacientes por el alto precio de comercialización de los MH.

La investigación sobre este tipo de medicamentos está limitada por motivos económicos, ya que se requiere de una elevada inversión, la cual difícilmente es recuperada por parte de la industria encargada de todo el proceso para la producción, que finalmente le aporta poca rentabilidad.

El Estado en los países industrializados se encarga de sustentar el financiamiento de los procesos de los MH (investigación-producción) que realiza la industria para los diferentes tratamientos, aspecto que se enfrenta a limitaciones económicas, demora en la adquisición para ser suministrado, todo lo cual en ocasiones resulta en un cotidiano desamparo en distintas latitudes, reflejo de un inevitable evento agudizado en los países pobres con severa repercusión en la accesibilidad de los medicamentos y relación en la morbilidad y mortalidad, en especial para los pacientes de ER.

Esta cuestión no deja de presentar también una arista jurídica.

El recurso a la justicia para exigir el acceso a los MH por sectores sociales desfavorecidos se ha venido dando cada vez con mayor frecuencia. Una muestra de ello se puede constatar en el caso de Brasil,<sup>(9)</sup> y la Unión Europea.<sup>(10)</sup>

### El precio de los medicamentos huérfanos

La atención de las ER ha sido encarecida por los precios de los MH que aportan entre un 6-10 % anual a las finanzas de la industria farmacéutica.

El costo exorbitante de algunos fármacos ha impactado en la opinión pública mundial. Hay algunos que han superado un valor de más de un millón de dólares, como el onasemnogen abeparvovec (Zolgersman, nombre comercial de producto del laboratorio Novartis), indicado para la atrofia muscular espinal infantil. Así mismo, un medicamento que superó el costo de \$850,000 relacionado con el fármaco Luxtuena (nombre comercial) utilizado para la ceguera causada por una enfermedad hereditaria rara.<sup>(11,12)</sup>

A continuación, se relaciona el precio de algunos medicamentos y su indicación, que evidencian su elevado valor de comercialización. A través de la tabla, se puede observar que tratamientos para enfermedades como Hemoglobinuria y enfermedades inmunitarias son los más costosos. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Medicamentos huérfanos, indicación y precio.

Enfermedad	Medicamento	Precio
Hemoglobinuria paroxística nocturna	<i>Soliris</i> <i>Axion Pharmaceuticals</i>	\$687,960 por año
Síndrome Maroteaux Lamy	<i>Naglazyme</i> <i>*Biomarin Pharmaceuticals Inc</i>	\$365,000 por año
Hepatitis C	<i>Sovaldi</i> (sofosbuvir) <i>Harvoni</i> (sofosbuvir+fedipasvir) <i>*Gilead Science Inc</i>	\$84,000 \$94,500 12 semanas
Angioedema hereditario	<i>Cynrize</i> <i>*Shire Pic</i>	\$44,140 por mes
Degeneración macular Edema macular	<i>Lucentis</i> <i>*Genentech Inc</i>	\$2,000 por inyección \$32,000 16 inyecciones
Ciertos tipos de cáncer de colon, pulmón, riñón	<i>Avastin</i>	\$100,000
Espasmo muscular Esclerosis múltiple Lupus Desórdenes reumáticos	<i>H.P. Achar Gel</i> <i>*Mallinckrodt Pharmaceuticals</i>	1-2 frascos por día-Terapia: 2-3 semanas \$30,000 un frasco. Total del tratamiento: \$630,000

Fuente: Elaboración propia.

## El desafío de los medicamentos huérfanos

En la actualidad el desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos desarrollados en investigaciones clínicas auspiciadas por la industria farmacéutica se ha reportado que son considerados como innovaciones de primera clase.<sup>(13)</sup>

Se postula que siete de cada 10 medicamentos en proceso de desarrollo a nivel mundial, que se relaciona con el 69 % de los 7,886 fármacos en estudio, se basan en nuevos mecanismos de acción muy distintos a los ya existentes, significativo de un beneficioso potencial para la salud de los enfermos, en especial en el ámbito de necesidades terapéuticas no resueltas.<sup>(13)</sup>

Se destacan proyectos de terapia celular (utilizan el trasplante de células para hacer crecer, reemplazar o reparar el tejido dañado) y de terapia génica (utilizan material génico para manipular las células del paciente en tratamiento preventivo o curativo).

Estos nuevos fármacos están encaminados a la atención y prevención de diferentes enfermedades, con especial énfasis en cardiovasculares, afecciones neurológicas, con prioridad del Alzheimer y el Parkinson, y el cáncer; aunque se hace necesario reconocer la importancia de tener presente que los procesos de investigación para nuevos medicamentos son largos, complejos y costosos. Así, en los EE.UU., solo el 10 % es aprobado. Así mismo, se notificó que entre los nuevos medicamentos en ejecución, 1,135 corresponden a MH tributarios en especial de ER, cuando en la actualidad solo el 10 % de los pacientes con ER disponen de tratamiento.

El futuro podría resultar promisorio si se enfrentan y son resueltas las limitaciones que sufren los pacientes por su elevado precio para adquirir los MH.

### Ética médica y medicamentos huérfanos

Más allá de las situaciones, manifestaciones y dilemas relacionados con la efectividad de determinados medicamentos para curar pacientes con enfermedades raras, o los aspectos económico-financieros relacionados con los altos costos de tales medicamentos para amplios sectores de la sociedad, la verdadera naturaleza del problema reside en lo que significa desde el punto de vista ético la posibilidad de emplear dichos medicamentos por parte de las personas que lo necesitan.

Y ello no es solo una cuestión individual, personal, de ver las posibilidades económicas, de información y conocimiento, o de indicación y tratamiento por parte de especialistas médicos para utilizar uno u otro medicamento huérfano en determinado paciente, sino más que eso, qué hace y qué le corresponde hacer a la sociedad para no quedarse de brazos cruzados ante este dilema existencial y de sobrevivencia para tantos millones de personas. Algunos le han llamado a esto “el valor social de curar lo raro”.<sup>(14)</sup>

De aquí que la dimensión ética de la cuestión sobrepase sus manifestaciones propiamente técnicas o médicas, de efectividad de fármacos y combinaciones químicas, y pasa a adquirir toda su trascendencia cuando se trata de la responsabilidad de los Estados, gobiernos, e instituciones médicas y de producción y distribución de medicamentos ante el derecho a la vida y la salud, y el reto que ello significa para los propios sistemas de salud pública, relacionado con en qué medida están preparados, se encuentran concientizados y asumen su papel ante dicha realidad incuestionable.

En meollo de la cuestión reside en que la solución no pasa por medidas filantrópicas de ciertas personas para ayudar a los necesitados de los medicamentos huérfanos, de acciones de beneficencia de un individuo u organización que transitoria y limitadamente haga un aporte a ello, del acto de buena voluntad de un multimillonario que done una cantidad de sus amplios recursos financieros a esta noble causa, sino que la solución es expresión de la medida en que efectiva y realmente una sociedad es justa, humanista y democrática, es decir, que recoge y responde a los intereses de las amplias mayorías de la sociedad, no solo de sectores privilegiados, y actúa en correspondencia con ello.

Una vez más, los temas de salud muestran y dejan entrever los trasfondos sociales de los contextos donde se desenvuelven, mediante su filosa dimensión ética y humana, que no puede ser encubierta.

La manera de enfrentar el tema de los medicamentos huérfanos se constituye en un drama para los sectores de la sociedad actual implicados en tanto está en juego la propia vida de los pacientes de enfermedades raras que los necesitan.

A la vez, tal cuestión representa un desafío tanto para los individuos implicados como para los sistemas de salud público, Estados y gobiernos que tienen en sus manos la ineludible responsabilidad ética, política y humana de enfrentarlo y solucionarlo de manera impostergable.

El advenimiento del desarrollo de la prioridad en la atención médica de las ER puso en evidencia en los últimos 40 años el drama de la disponibilidad y acceso a los fármacos que fueron denominados MH en el ámbito de la atención sanitaria.

El ser humano tiene derecho a la vida, y en este contexto a la salud, su prevención y conservación para mantener un saludable equilibrio en la sociedad humana, recibir una atención sanitaria adecuada es representativo del desarrollo alcanzado por la civilización.

Los gobiernos de los países son los responsables de asumir el proceso todo de los medicamentos para las ER, desde la investigación, a la producción, hasta el equitativo abastecimiento para las minorías que lo demandan.

Vista esta cuestión desde el ángulo ético se ha reconocido la importancia del principio ético de la equidad en la esfera sanitaria, planteándose que: “La preocupación por la equidad en salud subraya el hecho de que la salud no es un simple problema individual relacionado con la carga biológica y el comportamiento, sino que, ante todo, depende de las circunstancias sociales y de una amplia gama de políticas públicas” <sup>(15)</sup>

La comunidad científica e instituciones gubernamentales han establecido en muchos países asociaciones para las ER y creado el Registro Nacional para su conocimiento y difusión, con el objetivo de lograr atención médica especializada y el acceso a los MH. Se destacan *Orphanet* en la Unión Europea, *NORD* en EE.UU. y *FEDER* en España.

La situación de los MH es muy diferente en los países industrializados que en los países en vías de desarrollo. La inequidad en las condiciones de la salud pública en los países del llamado Tercer Mundo se expresa también en las limitaciones para la asistencia médica de las ER y la disponibilidad de MH para su terapéutica.

El limitado acceso a los MH en países donde prevalecen las diarreas agudas, la tuberculosis, las infecciones respiratorias, afecciones para las que hay establecidos medicinas para sus tratamientos, y vacunas para prevenir enfermedades infecciosas, definen los elevados niveles imperantes en esta problemática de morbilidad y mortalidad reportada a nivel global acerca de las problemáticas sanitarias, que argumentan por sí mismo la carencia de la disponibilidad de los MH para las ER.

Esta situación explica la carencia de recursos disponibles para el desarrollo de MH para las ER prevaleciente en los países en vías de desarrollo, a pesar de la existencia de nuevos fármacos producidos para su atención, pero que no están accesibles por su costo para la población afectada, lo cual es una realidad mundial que pone de manifiesto el drama de la accesibilidad y la responsabilidad de los gobiernos y sus instituciones de salud.

## CONCLUSIONES

Los altos precios de los medicamentos huérfanos asociado a la poca rentabilidad por parte de la industria farmacéutica en el proceso investigación-producción-mercado son parte del imperativo dilema del desarrollo que enfrentan los sistemas sanitarios y la sociedad humana en el mundo actual. El drama y a la vez el desafío de los medicamentos huérfanos se integra y solapa en el hecho real de que no solo son huérfanos tales medicamentos, sino también y ante todo, las personas que los necesitan y las sociedades que no le encuentran una solución inmediata a dicho dilema.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción-borrador original, redacción, revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

### Financiación

No hubo

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda C. Enfermedades raras en la infancia: visión gastroenterológica. Rev Cub Ped [Internet]. 2023 [Citado 04/05/2024]; 95: e4228. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/4228>
2. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Punto Farmacológico 167[Internet]; 2023 [Citado 04/05/2024. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2023/02/Punto-Farmacologico-167-EERR-y-MMHH.pdf>
3. Adhanom T. Palabras de clausura en la 76ª Asamblea Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra; 30 de mayo de 2023 [Citado 04/05/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-closing-remarks-at-the-76th-world-health-assembly---30-may-2023>
4. 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 04/05/2024]; 34(6): 536-538. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.012>
5. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Zeba M, Khan RPh, Tesoro T, et al. Rare disease: terminology and definition. A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value Health [Internet]. 2015 [Citado 04/05/2024]; 18(6): 906-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
6. Schieppati A, Jenter JI, Daune F, Apena A. Why rare diseases are an important medical and social . issue. Lancet [Internet]. 2008 [Citado 04/05/2024]; 371 (9629): 2039-2041. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60872-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60872-7/fulltext)
7. Khola N, Valdez R. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. Intract Rare Dis. Re [Internet]. 2018 [Citado 04/05/2024]; 7(4): 213-22. Disponible en: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01085>

8. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Orpha.net. Medicamentos huérfanos en Estados Unidos; 2024 [Citado 04/05/2024]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&st](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&st)
9. Cardoso JV. Judicialización de medicamentos huérfanos en Brasil: la justiciabilidad de un objeto políticamente “no palatable”. International Journal of Constitutional Law [Internet]. 2021 [Citado 04/05/2024]; 19(4): 1322-1350. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/icon/moab130>
10. Bombillar FM. Acceso al medicamento y derecho a la protección de la salud: régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit [Internet]. 2014 [Citado 04/05/2024]; 3(3): 123-148. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/76824>
11. Chan AYL, Chan VKY, Olsson S, Fan M, Jit M, et al. Access and unmet needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review With Content Analysis. Value Health [Internet]. 2020 [Citado 04/05/2024]; 23(12): 1580-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.06.020>
12. Soler S. Enfermedades raras huérfanas de medicamentos: así se fija el precio de estos escasos, innovadores y caros tratamientos. Rteve Ciencia y Tecnología [Internet]. 2022-8-12 [Citado 04/05/2024]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20220812/enfermedades-raras-huerfanas-medicamentos-asi-se-fija-precio-estos-escasos-innovadores-caros-tratamientos/2393700.shtml>
13. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 [Citado 04/05/2024]; (12): CD010966. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3>
14. Campillo C, Peiro S. Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. Gest Clin Sanit [Internet]. 2009 [Citado 04/05/2024]; 11: 119-126. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/263279625\\_Enfermedades\\_raras\\_medicamentos\\_huerfanos\\_el\\_valor\\_de\\_la\\_orfandad](https://www.researchgate.net/publication/263279625_Enfermedades_raras_medicamentos_huerfanos_el_valor_de_la_orfandad)
15. G4 Lavandeira A. Estudio sobre la propuesta de cambio de la normativa Europa sobre medicamentos huérfanos [Internet]. Sevilla: MEHUER; 2021 [Citado 04/05/2024]. Disponible en: [https://envozrara.com/pdfs/Normativa\\_UE\\_Med\\_Huerfanos.PDF](https://envozrara.com/pdfs/Normativa_UE_Med_Huerfanos.PDF)