

Análisis de las evaluaciones de medicamentos huérfanos realizadas en España entre el 2018-2022 utilizando el Análisis de Decisión Multicriterio (MCDA)

Diciembre 2023



Análisis de las evaluaciones de medicamentos huérfanos realizadas en España entre el 2018-2022 utilizando el Análisis de Decisión Multicriterio (MCDA).

Autores

Grupo Orphar-SEFH:

Coordinador: José Luis Poveda (jefe de servicio de farmacia del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe)

Miembros:

- Mónica Climente Martí (jefa de Servicio de farmacia Hospital Universitario Dr. Peset Valencia)
- María Reyes Abad Sazatornil (jefa de servicio de farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)
- María Pilar Bachiller Cacho (jefa de servicio de farmacia del Hospital Universitario de Donostia)
- Alicia Herrero Ambrosio (jefa de servicio de farmacia del Hospital Universitario La Paz de Madrid)
- Silvia Manrique Rodríguez (farmacéutica adjunta del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid)
- Mariló Edo Solsona (farmacéutica adjunta del Hospital La Fe de Valencia)
- Sergio Fernández Espínola (jefe de servicio de farmacia del Hospital Serranía de Ronda de Málaga)
- Elena Gras Colomer (directora general de farmacia de la Generalitat Valenciana)

Con la colaboración de:



Contenido

Introducción.....	3
Objetivo.....	7
Metodología.....	8
Marco MCDA.....	8
Panel de expertos	10
Revisión de la literatura para cumplimentar los criterios de la matriz MCDA.....	10
Presentación y discusión reflexiva de los resultados.....	11
Análisis de los resultados	12
Optimización del Marco MCDA de MMHH	12
Resultados.....	13
Criterios Relacionados con la enfermedad	14
Criterios relacionados con el tratamiento	16
Criterios contextuales.....	21
Contribución de valor de los medicamentos huérfanos analizados	23
Conclusiones del refinamiento del marco MCDA de medicamentos huérfanos	24
Anexo	26
Anexo 1. Descripción de las evaluaciones MCDA identificadas ordenadas por año de publicación.....	26
Anexo 2. Diagramas de araña de la contribución de valor de los fármacos incluidos según el perfil similares.....	27
Anexo 4. Matrices de evidencia modificadas por el grupo Orphar-SEFH	32
Bibliografía	40

Introducción

La evaluación de tecnologías sanitarias es la forma en que se identifican y comparan los costes y beneficios de las nuevas tecnologías del ámbito sanitario. Las recomendaciones que resultan de las evaluaciones pueden tener implicaciones importantes para el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos y pueden afectar a la forma en que se utilizan los recursos en el Sistema Nacional de Salud (SNS) para el beneficio de todos los pacientes. El ejemplo más relevante de uso de la evaluación de tecnologías sanitarias es el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Este organismo se basa en la evidencia proporcionada por los estudios de coste-efectividad y evalúa el coste adicional por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) que un nuevo tratamiento proporciona en comparación con el tratamiento alternativo (1).

En España, no existe un organismo como el NICE y la evaluación se realiza en tres etapas. La primera, revisa la evidencia clínica y la realiza la Agencia Española del Medicamento (2). La segunda evalúa de manera descriptiva la evidencia clínica y económica para negociar el precio y la financiación de un medicamento y la lleva a cabo la Dirección General de Farmacia (DGF) (3). La tercera parte, es la evaluación que hace cada comunidad autónoma además de la evaluación que ha hecho la DGF y que se pone de manifiesto durante la Comisión Interministerial de Precio y Financiación de Medicamentos, que es la que propone la financiación de un medicamento por parte del SNS español (4). Las tres organizaciones basan su evaluación en tres principales criterios: eficacia, seguridad y coste. Sin embargo, entre las diferentes instituciones implicadas no existe una estandarización de la metodología basada en otros criterios que se han mostrado importantes considerarlos en la toma de decisiones como los relacionados con la gravedad de la enfermedad o la necesidad clínica y social. Actualmente, la evaluación de fármacos tiene interesantes propuestas en las que podría ser optimizada, especialmente en lo que se refiere a estandarización del método de evaluación y a la transparencia del mismo, incluyendo información sobre la consideración del valor relativo de los criterios que se han usado durante el proceso de evaluación (5,6).

Así pues, los modelos de evaluación tradicional de medicamentos podrían complementarse con otros métodos de evaluación que permitan la incorporación de criterios que se adapten más a las particularidades de los medicamentos. Los Medicamentos Huérfanos (MMHH) son aquellos destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades que tienen una baja prevalencia: 5 personas de cada 10.000 según la Unión Europea (7) y que son, con frecuencia, crónicas, causantes de deterioro físico, discapacidad o muerte prematura y, muchas de ellas, comienzan a mostrar sus síntomas en el nacimiento o durante la infancia lo que supone una carga importante para familiares o cuidadores (8,9).

El número de enfermedades raras sin tratamiento disponible se calcula de entre 4.000 y 5.000 en todo el mundo, lo que supone que sean consideradas un problema de salud pública y una necesidad no cubierta importante (10). Los MMHH abarcan una serie de peculiaridades que condicionan su adaptación al modelo tradicional de evaluación, entre ellas; los ensayos clínicos realizados normalmente están limitados a pequeñas poblaciones heterogéneas y en muchos casos no hay un comparador efectivo (11,12). Además, el desconocimiento de la enfermedad y de sus síntomas tiene como consecuencia una dificultad para definir los resultados del ensayo (13,14). Por último, el impacto presupuestario, en muchas ocasiones es difícil de estimar debido

a la falta de datos representativos sobre prevalencia e incidencia de la enfermedad y normalmente, no resultan coste-efectivos (11,12,15).

Las particularidades propias del desarrollo clínico de los MMHH y sus características epidemiológicas, clínicas y socioeconómicas, hace que exista una mayor incertidumbre que en otras áreas terapéuticas por lo que es recomendable establecer un sistema de evaluación que complemente al ya existente y facilite una mejor toma de decisiones (11).

Estos desafíos llevaron a la elaboración de 9 recomendaciones por el Grupo de Trabajo Europeo para la Evaluación del Valor y el Proceso de Financiación de las Enfermedades Raras (ORPHA-VAL), las cuales pretendían ayudar a mejorar la coherencia en el proceso de evaluación de los MMHH (15). Entre estas recomendaciones se incluyeron (12):

1. La evaluación de los MMHH debería tener en cuenta todos los elementos relevantes del valor del producto en un marco multidimensional adecuado.
2. Las decisiones de fijación de precio y reembolso deberían estar fundamentadas en la evaluación del valor de los MMHH y ajustarse para reflejar otras consideraciones más allá del valor del producto.
3. Los decisores sobre precio y reembolso de los MMHH a nivel nacional deberían tomar en consideración las regulaciones y las evaluaciones a nivel europeo.
4. La evaluación y la valoración de los MMHH para determinar las decisiones nacionales de precio y reembolso debería incorporar a expertos en enfermedades raras, incluyendo a profesionales sanitarios y a pacientes.
5. Para manejar la incertidumbre, la fijación del precio y reembolso debería ser adaptada en función de la necesidad y la disponibilidad de información conforme va avanzando el tiempo.
6. Todos los pacientes incluidos dentro de la ficha técnica aprobada por la EMA deberían ser considerados en las decisiones nacionales de precio y reembolso, aunque se puedan aplicar diferentes decisiones de acceso en ciertos subgrupos.
7. El reembolso debería ser a nivel nacional para mejorar el acceso de los pacientes al medicamento.
8. Se deberían desarrollar formas de pago basadas en la evidencia para garantizar la estabilidad a largo plazo.
9. En el futuro debería existir una mayor coordinación de la evaluación de los MMHH a nivel europeo.

Existe pues, la necesidad de incorporar modelos de evaluación que cubran más allá de los criterios tradicionales y la incorporación de criterios adicionales que pudiesen captar debidamente el valor de estos nuevos tratamientos en términos su aportación de valor para los pacientes (12).

En el marco internacional, son diversas las agencias de evaluación que ya han optado por la aplicación de herramientas de valoración estandarizadas, objetivas y pragmáticas, mediante las que se lleve a cabo la definición de valor del producto en el contexto de la enfermedad (1).

Esto apoya, además, la utilización de ciertos criterios contextuales que van más allá de los criterios técnicos, como pueden ser la capacidad del sistema de adoptar la tecnología, el uso adecuado de la intervención o la prioridad de acceso a la población. Dada la dificultad en el conocimiento y transparencia de estos criterios por parte de los decisores, el MCDA (*Multiple*

Criteria Decision Analysis) podría ayudar a la evaluación de MMHH proporcionando un enfoque estructurado, reproducible y transparente (12,16,17). En esta metodología cada criterio se pondera según su importancia relativa y los resultados de cada intervención sanitaria se puntúan por criterio, lo que permite identificar los puntos fuertes y débiles y proporcionar argumentos y apoyo para la toma de decisiones. Así, el MCDA constituye una herramienta de toma informada de decisiones para los decisores y evaluadores permitiendo la comparación de productos mediante la combinación de múltiples criterios individuales en una valoración global (18).

En Canadá se desarrolló hacia el año 2008, el marco EVIDEM (Evidence and Value: Impact on DEcision Making) (19). Se trata de un marco de evaluación robusto, uniforme, estandarizado y validado para el entorno de la salud. La evaluación de MMHH en España se podría llevar a cabo usando la adaptación del marco EVIDEM (18) mediante la exclusión e inclusión de criterios y la ponderación de estos.

Según un estudio español realizado con la participación de 98 evaluadores, tanto nacionales como regionales, los criterios más importantes del marco de valores de referencia son “gravedad de la enfermedad”, “eficacia comparativa”, “calidad de la evidencia” y “seguridad comparativa”. Los criterios menos importantes fueron “tamaño de la población afectada”, “consenso de expertos/guías de práctica clínica” y “costes no médicos comparativos”(20).

En España el informe de posicionamiento terapéutico y el proceso precio y financiación se inician a nivel nacional, pero, dado que las competencias de salud están transferidas a los gobiernos de las Comunidades Autónomas, se realizan evaluaciones posteriores que condicionan la utilización de las tecnologías sanitarias en cada región. No existen unas directrices con criterios racionales centralizados para la evaluación de medicamentos y la racionalización de su uso. En este contexto, varias iniciativas de colaboración entre los comités de farmacia y terapéutica y sociedades científicas han desarrollado recientemente métodos y sistemas comunes para la evaluación de nuevos medicamentos como el grupo GENESIS de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) o los informes de posicionamiento de la SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia). Estos métodos no incluyen normalmente un abordaje holístico para la evaluación de medicamentos y se centran en criterios tradicionales antes mencionados (21).

En Cataluña, el Servei Català de Salut (CatSalut) creó en 2018 la Comisión Asesora de Medicamentos en Situaciones Especiales (CAMSE, por sus siglas en catalán), que se compone de un equipo multidisciplinar con representación de los pacientes para aportar un enfoque integral en la toma de decisiones para el uso de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE). Sus objetivos eran evaluar y elaborar propuestas o recomendaciones coordinadas de uso entre los comités hospitalarios, realizar un seguimiento periódico de la utilización y los resultados asistenciales de los MSE, y asesorar sobre las solicitudes individuales (es decir, caso por caso) de uso de medicamentos no autorizados y medicamentos/indicaciones pre-reembolsadas en Cataluña. Para ello, el CAMSE realizó la adaptación del marco EVIDEM para la evaluación MCDA de los MSE (22). Además, el CatSalut ya ha comenzado a incorporar el marco EVIDEM, para mejorar las discusiones basadas en la evidencia para la evaluación y la toma de decisiones con relación a fármacos innovadores (21). Otras comunidades autónomas han mostrado interés en la metodología MCDA como herramienta para mejorar estos procedimientos. En Sevilla, el Hospital Virgen Macarena realizó un estudio piloto para el desarrollo de un marco específico

MCDA dirigido a la evaluación nuevos medicamentos por el comité de farmacia y terapéutica del hospital (21).

Por otro lado, el grupo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Orphar-SEFH) es un grupo de trabajo cuyo objetivo es contribuir a una mejora de la gestión de las enfermedades raras y su tratamiento con la finalidad de mejorar los resultados en salud. Con el fin de poder contribuir al correcto posicionamiento terapéutico de los MMHH en España, el grupo Orphar-SEFH ha llevado a cabo una experiencia piloto, desde el año 2020 al 2022 *Horizon Scannings* bianuales para detectar los MMHH no oncológicos con opinión positiva por parte del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) con el fin de analizarlos, mediante la metodología MCDA. Los informes resultantes pueden ser útiles para contribuir, desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria, en la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico por organismos nacionales y regionales.

Objetivo

Analizar y describir las evaluaciones realizadas mediante la metodología de decisión multicriterio (MCDA) para MMHH en entre los años 2018 y 2022 en España, así como explicar los cambios propuestos en el manual y en el marco de evaluación de MMHH con el fin de optimizarlo (definiciones, subcriterios, puntuación) en base a la experiencia adquirida.

Metodología

En el presente informe se muestran los resultados del análisis de las evaluaciones de MMHH realizadas mediante la metodología MCDA utilizando el marco de evaluación de MMHH (18), entre los años 2018 y 2022 en España.

Marco MCDA

El análisis de decisión multicriterio es una aplicación de métodos analíticos capaces de considerar explícitamente, de forma objetiva, sistemática y ponderada diversos factores, usando múltiples criterios para la toma de decisiones. La finalidad consiste en obtener el valor global del medicamento de forma ordenada, objetiva, pragmática y transparente (23). El análisis se llevó a cabo mediante la revisión de la literatura, el desarrollo de las matrices de evidencia, la puntuación de las matrices, el análisis de las puntuaciones agregadas, el cálculo de la contribución de valor y la discusión reflexiva de las puntuaciones.

Esta aproximación analítica permitió, además, una comparación entre diferentes medicamentos, contribuyendo al proceso de selección y toma de decisiones, de forma efectiva, eficiente y basada en la evidencia (24).

Para llevar a cabo estas evaluaciones se utilizó en la mayoría el marco reflexivo EVIDEM que está formado por una serie de criterios cuantitativos y cualitativos aplicados al entorno sanitario.

Los criterios cuantitativos son aquellos en que se muestra la evidencia que deberá ser cuantificada y por tanto determinar los extremos inferior y superior de las escalas para poderlos medir. Dentro de ellos están los relacionados con la enfermedad y los relacionados con el tratamiento. Los criterios cuantitativos pueden ser:

- No comparativos: criterios que hacen referencia a aspectos propios de la enfermedad o del medicamento evaluado. La información incluida en estos criterios para el medicamento evaluado no deberá ser comparada, solamente se deberá cuantificar su valor percibido (15).
- Comparativos: criterios que hacen referencia a aspectos de la evaluación que deben de ser comparados respecto al tratamiento de referencia para la misma indicación que el medicamento evaluado (15).

Los criterios cualitativos, que son criterios contextuales se utilizan como guía para adaptar la estructura al contexto de toma de decisiones y principalmente son no explícitos y poco cuantificables (25). Los criterios contextuales pueden ser muy relevantes en las enfermedades raras, debido a que algunas intervenciones sanitarias pueden ser aceptables desde un punto de vista teórico, pero no se llegan a poder aplicar debido al contexto, como puede ser una monitorización de pacientes o la capacidad del sistema sanitario para implementar el tratamiento (infraestructura, personal cualificado, precio, etc.) (26).

Cada criterio tiene asociado una definición, unos subcriterios y una escala de respuesta ordinal que va de 0 a 5 puntos o bien de -5 a +5 (si el criterio es comparativo). En el caso de los criterios cualitativos se puntúa según su impacto (positivo, negativo o neutro).

El marco EVIDEM, ha sido adaptado al contexto de la evaluación de MMHH en España con la participación de un panel de expertos multidisciplinar y la posterior revisión de la literatura sobre los criterios usados la evaluación en MMHH y terapias innovadoras para encontrar

criterios complementarios (25). El marco final de MMHH se compone de 15 criterios agrupados en 3 dimensiones. Dos dimensiones cuantitativas; criterios relacionados con la enfermedad (gravedad de la enfermedad y necesidades no cubiertas) y criterios relacionados con el tratamiento (eficacia, seguridad, resultados reportados por el paciente, impacto terapéutico, otros costes médicos y no médicos y calidad de la evidencia). La otra dimensión contiene los criterios cualitativos o contextuales y son prioridad de acceso a la población, objetivos e intereses establecidos y capacidad del sistema y uso adecuado de la intervención.

En la Tabla 1, se muestran los criterios acordados por el grupo multidisciplinar a incluir en el marco de huérfanos comparados con los criterios originales EVIDEM (18). Los criterios señalados en rojo se excluyeron. Se incluyó un nuevo criterio “impacto terapéutico” (en morado). La mayoría de los análisis MCDA utilizaron este marco, sin embargo, algunos análisis se realizaron utilizando el marco de MMHH de Gilbert-Perramon et al., (2017) en el que el criterio “impacto terapéutico” aparece como “beneficio terapéutico”.

Tabla 1. Criterios de la matriz MCDA para la evaluación de medicamentos huérfanos comparados con el marco EVIDEM original (18)

Criterios relacionados con la enfermedad
<ul style="list-style-type: none"> • Gravedad de la enfermedad • <i>Tamaño de población afectada</i> • Necesidades no cubiertas
Criterios relacionados con el tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia/efectividad • Seguridad/tolerabilidad • Resultados reportados por el paciente (PROs) • Impacto terapéutico • <i>Coste del tratamiento</i> • Otros costes médicos • Costes no-médicos/ Costes indirectos • Calidad de la Evidencia o Nivel de evidencia y grado de recomendación
Criterios contextuales
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Directrices y ámbito del sistema sanitario</i> • Prioridad de acceso a la población • Objetivos establecidos e intereses específicos • Capacidad del sistema y uso adecuado de la intervención • <i>Costes de oportunidad y asequibilidad</i>

Seleccionados los criterios, se debe buscar un método que indique la importancia relativa de cada criterio desde la perspectiva de la evaluación de MMHH (18,27).

La importancia relativa de los criterios se obtuvo de puntuar cada criterio en una escala ordinal de 5 puntos, en la que 1 representa “la importancia más baja” y 5 otorga “la máxima importancia” en comparación con los demás. Al proceso de asignación de importancia a los criterios se le denomina ponderación. Los valores medios obtenidos para cada criterio indican su importancia relativa. Así, por ejemplo, si la gravedad de la enfermedad obtiene 3 puntos y el impacto terapéutico obtiene 5 puntos, significa que se considera que el impacto terapéutico es más relevante que la gravedad de la enfermedad a la hora de evaluar un medicamento huérfano (15).

La ponderación del marco de MMHH utilizado fue obtenida de la puntuación realizada a los criterios del Marco de MMHH por 98 evaluadores y decisores de organizaciones nivel nacional y regional que establecieron la mayor importancia a los criterios “gravedad de la enfermedad”, “eficacia comparativa”, “calidad de la evidencia” y “seguridad comparativa” y la menor importancia a los criterios “tamaño de la población afectada”, “expert consensus/clinical practice guidelines” y “gastos no médicos comparativos”; realizada en el marco EVIDEM (28).

Panel de expertos

El panel de expertos formaba parte del grupo de trabajo Orphar-SEFH, compuesto por farmacéuticos hospitalarios de diferentes comunidades autónomas (ver co-autores del informe). Su función consistió en la selección de los medicamentos, la puntuación de las matrices y la discusión reflexiva para obtener conclusiones y resultados finales.

Selección de los medicamentos a evaluar: horizon scanning

El grupo Orphar-SEFH lleva a cabo desde 2020 un *Horizon Scanning* de los MMHH no oncológicos con opinión positiva por parte del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) que potencialmente podrían solicitar precio y financiación en España para seleccionar cuales serían evaluados a través de la metodología MCDA en el proyecto piloto (15).

Revisión de la literatura para cumplimentar los criterios de la matriz MCDA

Para realizar el presente informe, se realizó una revisión rápida de la literatura. Las revisiones rápidas de la literatura son una forma de síntesis de la evidencia en la cual los procesos de las revisiones sistemáticas de la literatura se simplifican o se omiten con el fin de poder encontrar información de una forma más rápida (29). Además, se añadieron las evaluaciones MCDA realizadas por el grupo Orphar-SEFH entre los años 2018 y 2022.

Las fuentes de búsqueda se dividieron entre **bases de datos biomédicas y fuentes de literatura adicional**. Se revisaron las siguientes fuentes:

- **Bases de datos biomédicas:**
 - MEDLINE a través de plataforma PubMed.
 - MEDES.
- **Fuentes de literatura adicional:**
 - Motores de búsqueda electrónico generales: Google Académico.
 - Informes de evaluación MCDA para MMHH realizados por parte del grupo ORPHAR-SEFH

Los términos de búsqueda utilizados fueron los siguientes para PubMed, (“Multi-Criteria Decision Analysis” [All Fields]) OR (“MCDA”[All Fields]) AND (“Orphan Drug*”[All Fields]) OR (“Rare Disease*”[MeSH Terms]) OR (“Rare Disease*” [All Fields]) AND (“Spain” [All Fields]) OR (“Spain”[MeSH Terms])) y para medes; (“análisis de decisión multicriterio”[todos]) AND (“enfermedades raras”[todos]) OR (“medicamento* huérfano*” [todos]) AND (“españa”[todos])).

La búsqueda bibliográfica fue complementada con fuentes de literatura gris como Google académico y los informes de evaluación MCDA para MMHH realizados por parte del grupo ORPHAR-SEFH.

Los artículos resultantes de la búsqueda se seleccionaron de acuerdo con los criterios mostrados en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluaciones MCDA (incluyendo abstracts) publicadas entre 2018-2022 realizadas en España con el marco de MMHH • Evaluaciones MCDA no publicadas realizadas por el grupo Orphar-SEFH • Publicaciones en inglés y castellano. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos duplicados • Evaluaciones MCDA de MMHH que no utilizaban el marco MCDA adaptado para MMHH en España

La extracción de información de los artículos encontrados en bases de datos biomédicas se realizó de la siguiente forma (15):

- **Primer paso:** Revisión de título y resumen - revisión Inicial
 Todos los resúmenes de las publicaciones encontradas se revisaron de forma independiente en base a los criterios de inclusión / exclusión establecidos. Todas las publicaciones que cumplieron los criterios de inclusión son listadas y resumidas en un documento Excel, indicando el título, el año de publicación, la lista de autores y el resumen. Las publicaciones que no cumplieron los criterios de inclusión fueron excluidas y numeradas juntamente con su motivo de exclusión.
- **Segundo paso:** Revisión del texto completo
 Se revisó el documento completo de aquellos resúmenes que cumplieran los criterios de inclusión. Después de la revisión del texto completo, se seleccionaron todos los documentos que cumplieron con los criterios de inclusión para la extracción de los datos. Se excluyeron los artículos y documentos que no cumplieron con los criterios de inclusión y se enumeraron junto con el motivo de la exclusión.
 Además, se revisaron todas las fuentes de literatura adicional previamente descritas con el fin de encontrar datos adicionales para completar la información.

El proceso de selección de los estudios se documentó a través de un diagrama de flujo con el método PRISMA (11) que resume el número de artículos incluidos y excluidos.

Presentación y discusión reflexiva de los resultados

La información proveniente de la revisión sistemática de la literatura y de los estudios realizados por Orphar-SEFH se incluyó en las matrices MCDA para cada fármaco. Estas matrices se puntuaron, acompañándose siempre de una explicación para cada puntuación.

Para la discusión de los resultados agrupados de todos los MCDAs identificados se realizó una sesión de presentación y foro de discusión reflexiva con el objetivo de extraer el motivo o explicación de la puntuación asignada por cada experto del panel a los diferentes criterios y cuyo objetivo fue obtener un consenso, siempre que fuese posible, con respecto a los mismos y la

optimización del marco de MMHH. Los comentarios realizados por los grupos de expertos quedaron recogidos en un informe final.

Análisis de los resultados

Para analizar las puntuaciones de cada criterio cuantitativo del marco, se realizó una estadística descriptiva básica que incluyó: media, mediana, máximo y mínimo y desviación estándar.

Los datos se introdujeron en un modelo de Excel que calcula automáticamente las puntuaciones finales de los fármacos según el criterio y la contribución de valor. Los resultados se mostraron en gráficas.

Para los criterios contextuales se calculó el porcentaje de expertos que evalúan positivo, negativo o neutro el impacto del medicamento.

El cálculo de la contribución del valor de cada criterio cuantitativo de los MMHH identificados se calculó como el producto de su ponderación normalizada (W_x , $\sum W_x = 1$) y la puntuación estandarizada, que se calcula dividiéndola entre la puntuación máxima ($S_x = \text{puntuación}/5$). La contribución de valor va de -1 y +1 (el fármaco tiene una contribución de valor máxima en todos los criterios).

Los fármacos identificados se estratificaron en base a similitudes en su contribución de valor de los criterios y se generaron 3 diagramas de araña para presentar gráficamente las puntuaciones. Esto permitió observar de forma sencilla las contribuciones de valor según cada criterio y cada fármaco.

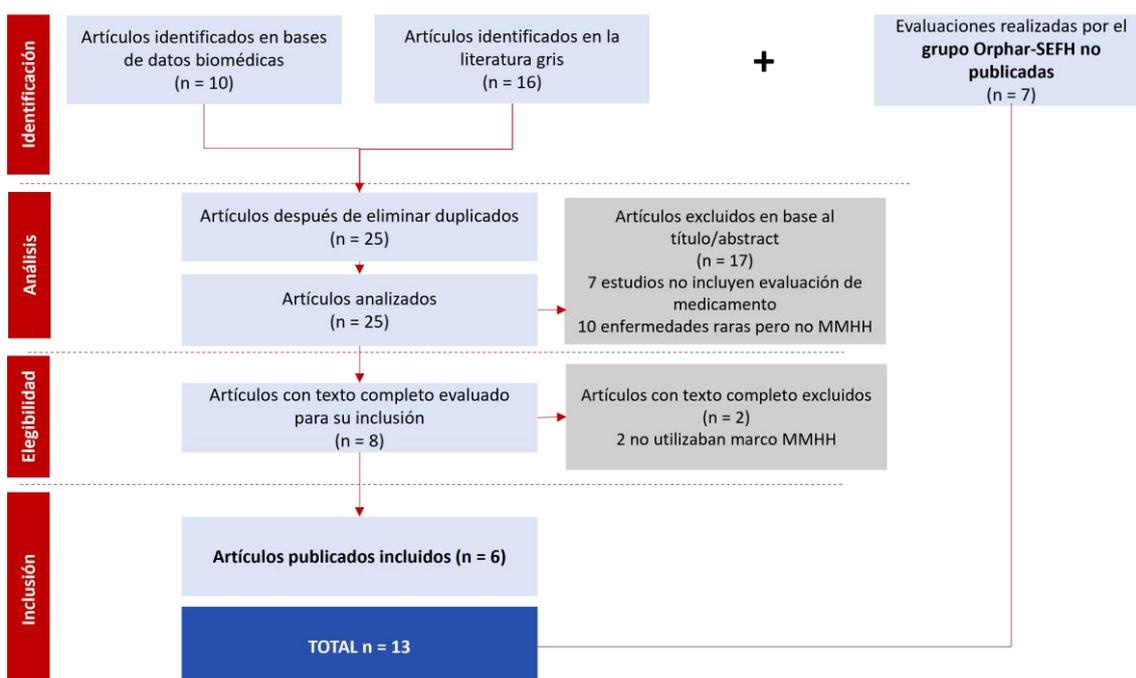
Optimización del Marco MCDA de MMHH

A consecuencia de la discusión de los resultados mantenida durante este año usando el marco MCDA de MMHH el grupo Orphar-SEFH propuso mejoras con el fin de optimizarlo. Principalmente se modificaron algunas definiciones de criterios basadas en el consenso del grupo de expertos con la intención de que las puntuaciones de los criterios se realicen adecuadamente basándose en estas definiciones. Finalmente se actualizaron las matrices de evidencia con las instrucciones propuestas por el grupo Orphar-SEFH.

Resultados

En la revisión sistemática de la literatura se identificaron 26 publicaciones, 10 en bases de datos y 16 en la literatura gris. Tras eliminar los duplicados, se seleccionó un total de 25 publicaciones para el cribado. De las 25, 19 publicaciones se descartaron en función del título, el resumen o el texto completo. Se seleccionaron 6 publicaciones a las que se sumaron las 7 evaluaciones realizadas por el grupo Orphar-SEFH no publicadas durante los años 2018 y 2022, tal como se representa en un diagrama de flujo PRISMA que se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Resultados de la revisión de la literatura de estudios MCDA de MMHH



En el [Anexo 1](#) se describen las evaluaciones MCDA identificadas en la búsqueda bibliográfica. Los 13 fármacos identificados se separaron en 3 grupos según el perfil similar de su contribución de valor de los criterios. Tabla 3. Además, se realizó un diagrama de araña para representarlo de forma visual ([Anexo 2](#)).

Tabla 3. Estratificación de los fármacos en función de su contribución de valor de los criterios

	Fármaco	Enfermedad
Perfil 1	Uptravi® (2018)	Hipertensión pulmonar
	Hemlibra® con inhibidores (2019)	Hemofilia A
	Hemlibra® sin inhibidores (2020)	Hemofilia A
	Ofev® (2020)	Enfermedad Pulmonar Intersticial
	Idefirix® (2021)	Hipersensibilización con Enfermedad renal Crónica
Perfil 2	Hepcludex® (2021)	Hepatitis D
	Blenrep® (2021)	Mieloma Múltiple refractario
	Fintepla® (2022)	Síndrome de Dravet
Perfil 3	Isturisa® (2020)	Síndrome de Cushing
	Namuscla® (2020)	Miotonía no distrófica
	Libmeldy® (2022)	Leucodistrofia metacromática
	Voxzogo® (2022)	Acondroplasia
	Xenpozyme® (2022)	Niemman Pick

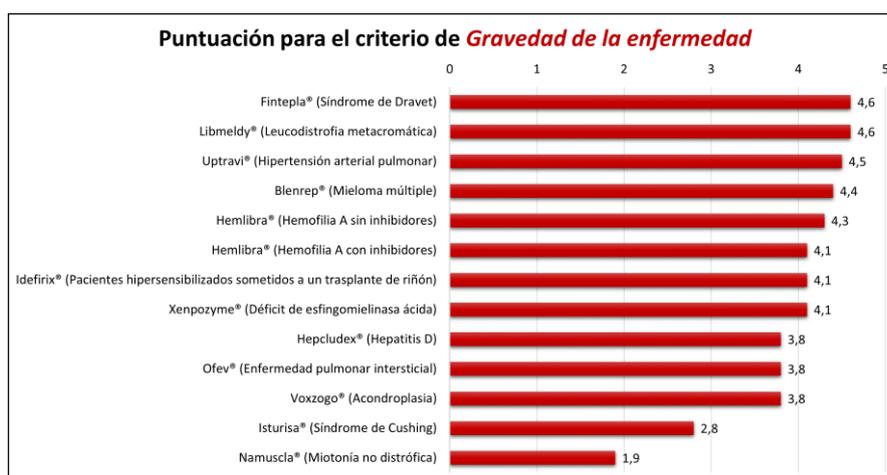
A continuación, se recogen criterio a criterio, los resultados obtenidos tras el análisis de los 13 MCDAs identificados en la búsqueda bibliográfica. Para la evaluación de los criterios se tuvieron en cuenta sus definiciones y los subcriterios asociados, ambos se encuentran recogidos en el [Anexo 3](#).

Criterios Relacionados con la enfermedad

Gravedad de la enfermedad

Se observó que, las enfermedades pediátricas con un importante impacto en la supervivencia tuvieron puntuaciones más altas, las enfermedades con importantes comorbilidades tuvieron una puntuación moderada-alta y las que tenían un importante impacto en la calidad de vida tuvieron menor puntuación.

Figura 2. Puntuación para el criterio de Gravedad de la enfermedad



Se observó que, aunque una mayor puntuación cuando se trata de una enfermedad pediátrica vs. adulta. Se coincidió en que las enfermedades consideradas más graves por parte de los expertos son las que afectan a la supervivencia, seguida de las que modifican el curso clínico de la enfermedad o están asociadas a comorbilidades y finalmente las que impactan únicamente en la calidad de vida de los pacientes. En cuanto a las mejoras propuestas del marco, se concluyó que la definición y los subcriterios actuales del criterio no generan dudas y que el criterio estaba correctamente definido.

Necesidades no cubiertas

Las enfermedades sin alternativas terapéuticas consiguieron puntuaciones más elevadas indicando mayor necesidad no cubierta y las enfermedades que disponen de tratamientos sintomáticos que no modifican el curso clínico obtuvieron puntuaciones moderadas. Además, se tuvo en cuenta la inclusión de las necesidades no cubiertas en cuanto a diagnóstico precoz, necesario para el correcto uso de muchos tratamientos que modifican el curso de la enfermedad en la fase presintomática y las necesidades no cubiertas en cuanto a guías de práctica clínica y protocolos clínicos.

Figura 3. Puntuación para el criterio de Necesidades no cubiertas



Los resultados mostraron que se le otorga mayor puntuación a la necesidad no cubierta cuando el tratamiento va dirigido a una enfermedad en la que no se dispone de alternativas terapéuticas o el “best supportive care” (tratamiento sintomático). Hubo discusión, respecto a una terapia génica sobre si los subcriterios captaban el hecho de que se considerara una necesidad no cubierta la ausencia de cribaje neonatal para detectar precozmente una enfermedad y se concluyó que con los subcriterios actuales ya se cubría esta eventualidad.

Criterios relacionados con el tratamiento

Eficacia y efectividad

Se puso de manifiesto que la mayoría de los estudios pivotaes son de corta duración por lo que no existen datos de eficacia a largo plazo, además algunos de estos estudios han sido de un solo brazo, no comparativos, o comparados con placebo. En otros casos, el fármaco se compara de manera indirecta con una cohorte de historia natural. Por otro lado, la eficacia se basa a veces en variables intermedias que no se correlacionan con variables finales (aumento de la esperanza de vida o calidad de vida) y los estudios que incluyen variables de calidad de vida no se entienden correctamente. Por último, se comentó el reducido número de pacientes incluido en los estudios pivotaes y en que los fármacos con aprobación condicional se valoran de manera diferente. La aprobación condicional en general se asocia más a una valoración negativa, entre los expertos evaluadores, que no al hecho de que se produce precisamente por el potencial positivo que tiene para el paciente y por eso se aprueba precozmente de manera condicional.

Figura 4. Puntuación para el criterio de eficacia/ efectividad



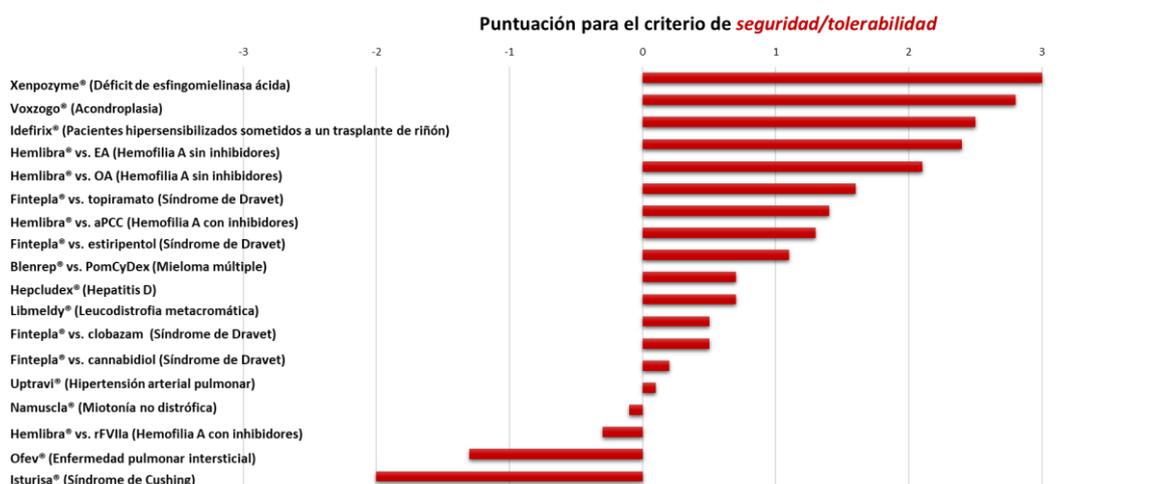
Por tanto, las limitaciones metodológicas respecto a la evaluación tradicional de los MMHH son muy comunes debido a las propias características de las enfermedades raras (pocos pacientes, pocas o inexistencia de alternativas terapéuticas, entre otros) comparadas con las no raras. Además, se suele penalizar (puntuar más bajo) la puntuación de este criterio debido a estas limitaciones. Por lo que respecta al marco se recomendó que, a la hora de puntuar este criterio, solamente se tenga en cuenta la magnitud del beneficio clínico, y que las limitaciones sobre los ensayos clínicos de los fármacos se consideren solamente en el criterio calidad de la evidencia; de esta manera no se penalizaría el fármaco dos veces y se puntuaría el criterio de la Eficacia según su definición y subcriterios del marco.

Finalmente, se consideró que las definiciones y subcriterios actuales de este criterio ya están bien definidas, ya se destaca que se debe puntuar según la magnitud del beneficio clínico presentado y proporcionado, no por la calidad de la evidencia.

Seguridad/tolerabilidad

En la discusión de este criterio, se expuso de nuevo, la corta duración de los estudios pivotaes que impide la obtención de datos de seguridad y tolerabilidad a largo plazo, la posibilidad de que los efectos adversos (EAs) graves se deban al acondicionamiento previo al tratamiento o al tratamiento coadyuvante, y la falta de comparación en los estudios en los que solo hay un brazo. En este punto surgieron preguntas acerca de la valoración de los EAs graves y muy graves en función de si se pueden manejar en farmacia clínica de forma relativamente fácil y sobre la interpretación de las puntuaciones negativas en seguridad cuando no hay placebo o comparador activo.

Figura 5. Puntuación para el criterio de Seguridad/tolerabilidad



Se observó la existencia de dificultad para puntuar el criterio de seguridad cuando el fármaco evaluado no tiene un comparador activo (placebo o un solo brazo). En consecuencia, se acordó puntuar este criterio según si se disponía de datos comparativos o no:

- Estudio pivotal con comparador activo: la seguridad del fármaco se puntuará de -5 a +5 según el perfil de seguridad del fármaco vs. su comparador.
- Estudio pivotal sin comparador, pero con comparaciones indirectas: la seguridad del fármaco se puntuará de -5 a +5 según los resultados obtenidos de las comparaciones indirectas con otros medicamentos.
- Estudio sin comparador activo (placebo o un solo brazo): el criterio se puntuará de -5 a +5 según la magnitud de la gravedad de los EAs junto con su manejabilidad, según la experiencia de los participantes.

Además, se consideró relevante incluir en forma de instrucción en la definición del criterio la manera de puntuar según si se dispone de comparador activo o no, con el fin de homogeneizar la interpretación ([Anexo 4](#)).

Resultados reportados por el paciente (PROs)

Se consideró que existe dificultad a la hora de interpretar algunos resultados de los cuestionarios de vida y falta de preparación de los expertos en general para ello, por lo que sería conveniente realizar un entrenamiento previo del estudio y conocimiento de las escalas de calidad de vida. Por otro lado, a veces no se dispone de PROs pero es posible interpretar usando la evidencia disponible. Extrapolando la eficacia y seguridad si el fármaco mejora la calidad de vida. Por último, los ensayos clínicos basados únicamente en variables de resultado de calidad de vida se valoran de manera menos importante.

Figura 6. Puntuación para el criterio de Patient Reported Outcomes (PROs)

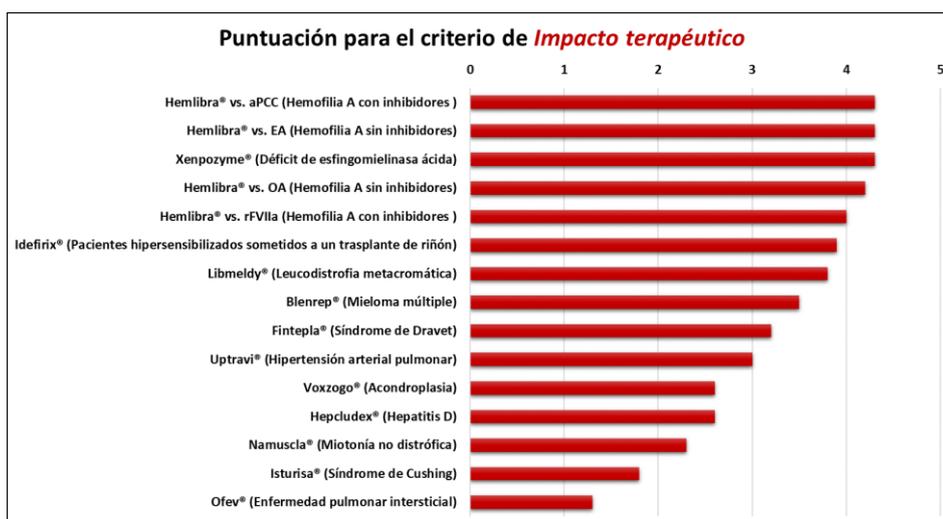


Cuando exista información de calidad de vida los expertos sugirieron puntuar la información directamente y cuando no existan estudios entonces sugieren extrapolarla de los resultados de eficacia y seguridad. Se consideró relevante aclarar en las instrucciones de cumplimentación la definición del criterio que, en caso de no disponer de PROs, se podría interpretar según la evidencia disponible en eficacia y seguridad ([Anexo 4](#)).

Impacto terapéutico

Se consideró que en muchas ocasiones no se dispone de datos de eficacia a largo plazo necesarios para que el fármaco demuestre que modifica el curso clínico de la enfermedad ni de datos de supervivencia o calidad de vida, ya que los estudios se han basado en variables intermedias.

Figura 7. Puntuación para el criterio de Impacto terapéutico



Se acordó que, a la hora de puntuar este criterio, se pueda interpretar el impacto terapéutico del fármaco según la evidencia disponible sobre si mejoran los síntomas, el curso clínico o cura la enfermedad.

La mayoría de los ensayos clínicos son de 52 semanas por lo que en muchos casos aún se desconoce si el medicamento va a cambiar el curso clínico de la enfermedad. Se consideró relevante aclarar en la definición que, en caso de no disponer de evidencia sobre si el fármaco modifica el curso clínico de la enfermedad o la supervivencia debido a la corta duración de los ensayos clínicos, se podría interpretar extrapolando la evidencia disponible de eficacia, seguridad y calidad de vida, el potencial impacto terapéutico sobre la modificación del curso clínico de la enfermedad ([Anexo 4](#)).

Coste del tratamiento

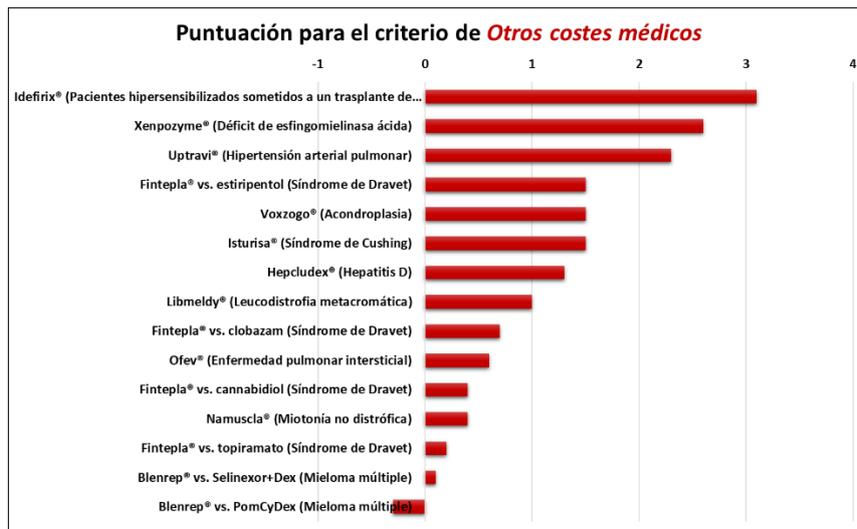
Se reafirmo excluir este criterio de la matriz debido a que las evaluaciones MCDA se han realizado mucho antes de su financiación en España, por lo que se desconoce el precio del tratamiento. Se planteó si se podría incluir el coste del nuevo medicamento teniendo en cuenta el precio de lista en otros países europeos, sin embargo, se sabe que no representa financiado en el SNS Español. Además, la epidemiología no representa el *forecast* acordado entre el SNS y la industria farmacéutica que en España es de 3 años y por tanto es imposible conocer el impacto presupuestario, que es confidencial.

Por las razones anteriores se acordó mantener la decisión de no incluir el criterio Coste de tratamiento en el marco de MMHH.

Otros costes médicos

Se observó que la mayor parte de las veces no se dispone de estudios sobre el impacto del fármaco en los recursos sanitarios a futuro, pero se podría interpretar “con sentido común” según los resultados de eficacia, seguridad y calidad de vida.

Figura 8. Puntuación para el criterio de Otros costes médicos



Se decidió que, en el caso de no disponer de estudios sobre el ahorro presupuestario del fármaco con respecto a otros costes médicos, se interprete según la evidencia disponible de eficacia, seguridad y calidad de vida, para la puntuación del criterio. Por ejemplo, un fármaco que disminuye exacerbaciones de una determinada enfermedad o las hospitalizaciones ligado a su eficacia o seguridad, es lógico asumir que producirá un ahorro de recursos sanitarios. Se consideró relevante aclarar en la definición del criterio que, en caso de no disponer resultados de otros costes médicos, se podría interpretar según la evidencia disponible según la eficacia, seguridad y calidad de vida ([Anexo 4](#)).

Costes no médicos o indirectos

Se observó que, en la mayoría de las ocasiones, no se dispone de estudios sobre el impacto del fármaco sobre la productividad del paciente y de los cuidadores, pero se podría interpretar “con sentido común” según los resultados de eficacia, seguridad y calidad de vida.

Figura 9. Puntuación para el criterio de Costes no médicos/ indirectos

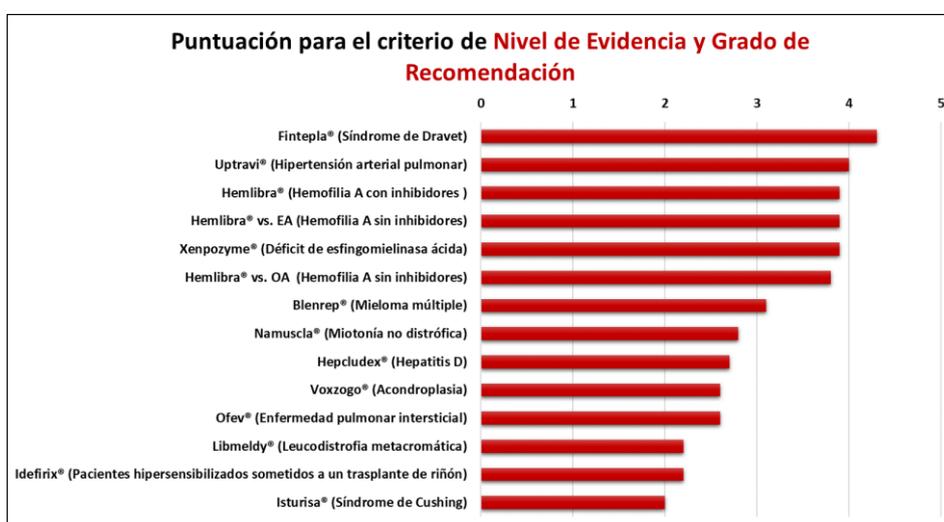


Por lo que se determinó que, en el caso de no disponer de estudios sobre el ahorro de costes no médicos/indirectos del fármaco, se interprete según la evidencia disponible de eficacia, seguridad y calidad de vida, para la puntuación del criterio. Se consideró relevante aclarar en la definición del criterio que, en caso de no disponer de resultados de costes indirectos, se podría interpretar según la evidencia disponible según la eficacia, seguridad y calidad de vida ([Anexo 4](#)).

Nivel de evidencia y grado de recomendación

Se destacó que, a veces, los estudios pivotaes son abiertos y de corta duración, que la mayoría de las veces el número de pacientes incluido es reducido y que los fármacos que tienen una aprobación condicional se valoran de manera diferente. Se planteó si se podría utilizar otra escala de medición de la calidad de la evidencia a aparte de GRADE y SIGN.

Figura 10. Puntuación para el criterio de Nivel de evidencia y Grado de Recomendación



Se consideró que el nivel de evidencia habitual utilizado para las enfermedades comunes es difícilmente aplicable a las enfermedades raras debido a que los diseños de los estudios clínicos son principalmente observacionales con o sin grupo control histórico, y muy pocos están basados en ensayos clínicos aleatorizados y ciegos con placebo o comparador activo (*standard of care*). Las escalas de evidencia tradicionales penalizan la evaluación de la calidad de la evidencia en el desarrollo de fármacos para enfermedades raras. Por otro lado, existe la necesidad de valorar el nivel de evidencia de manera cualitativa, o cuantitativa en caso de que sea factible, y tener en cuenta el diseño del estudio más óptimo que se pudiera realizar de manera posible para ese medicamento y área terapéutica teniendo en cuenta epidemiología, posibilidades o no de grupo control y otras variables metodológicas. Se recomendó usar la manera más simple de categorizar la calidad de la evidencia con el SIGN (30)

Criterios contextuales

Capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento

Se observó que en algunos casos este criterio se puntúa de manera errónea debido a la falta de comprensión y definición de este.

Tabla 4. Capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento

MMHH	Impacto positivo	Impacto neutro	Impacto negativo
Idefirix®	100%	0%	0%
Xenpozyme®	100%	0%	0%
Libmeldy®	91%	9%	0%
Hemlibra® inhibidores	75%	-	25%
Uptravi®	75%	25%	0%
Voxzogo®	73%	18%	9%
Hemlibra® sin inhibidores	67%	11%	22%
Ofev®	63%	37%	0%
Hepcludex®	60%	30%	10%
Namuscla®	50%	38%	13%
Fintepla®	50%	40%	10%
Blenrep®	46%	54%	0%
Isturisa®	25%	63%	13%

Se determinó que el objetivo de este criterio es evaluar la posibilidad de integración adecuada de un fármaco en la práctica del SNS, buscando así homogeneizar su interpretación. Por ello, se decidió aclarar definición del criterio con el fin de evitar interpretaciones erróneas a la hora de puntuarlo ([Anexo 4](#)).

Objetivos establecidos e intereses específicos

Se planteó si el hecho de que haya sociedades científicas o asociaciones de pacientes o instituciones públicas se tendría que puntuar siempre de manera positiva. Se tuvo en cuenta como barrera en el entorno el requerimiento de centros acreditados en vez de considerarlo en el criterio de capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento.

Tabla 5. Objetivos establecidos e intereses específicos

MMHH	Impacto positivo	Impacto neutro	Impacto negativo
Idefirix®	100%	0%	0%
Fintepla®	100%	0%	0%
Blenrep®	92%	0%	8%
Libmeldy®	91%	0%	9%
Voxzogo®	91%	9%	0%
Xenpozyme®	88%	0%	12%
Hemlibra® con inhibidores	88%	-	12%
Hepcludex®	80%	20%	0%
Hemlibra® sin inhibidores	67%	11%	22%
Uptravi®	64%	36%	0%
Namuscla®	63%	38%	0%
Isturisa®	50%	50%	0%
Ofev®	50%	50%	0%

Disponer de sociedades científicas o asociaciones de pacientes genera un impacto positivo para la incorporación del fármaco ya que puede modular la decisión de introducción del fármaco.

Se propuso aclarar la definición del criterio, incluyendo como ejemplo de grupos a favor de la incorporación del tratamiento las sociedades científicas y asociaciones de pacientes, con el fin de evitar interpretaciones erróneas a la hora de puntuar este criterio.

También se consideró que la frase de la definición del criterio “Ser consciente de las presiones e intereses en juego y de cómo pueden afectar en la toma de decisiones ayuda a asegurar que

las decisiones son imparciales” podría confundir al participante, por lo que algunos expertos están de acuerdo en quitarla de la definición para evitar malentendidos.

Prioridad de acceso a la población

Los tratamientos que tratan poblaciones vulnerables, como los pacientes pediátricos, se puntuaron de manera positiva y algunos expertos asignaron a algunos fármacos una puntuación neutra debido a que la población de pacientes es muy reducida.

Tabla 6. Prioridad de acceso a la población

MMHH	Impacto positivo	Impacto neutro	Impacto negativo
<i>Hemlibra® inhibidores</i>	100%	-	0%
<i>Idefirix®</i>	100%	0%	0%
<i>Libmeldy®</i>	91%	9%	0%
<i>Hepcludex®</i>	90%	10%	0%
<i>Xenpozyme®</i>	88%	12%	0%
<i>Fintepla®</i>	80%	20%	0%
<i>Hemlibra® sin inhibidores</i>	78%	-	0%
<i>Blenrep®</i>	77%	23%	0%
<i>Ofev®</i>	75%	25%	0%
<i>Voxzogo®</i>	73%	27%	0%
<i>Uptravi®</i>	71%	21%	7%
<i>Isturisa®</i>	50%	50%	0%
<i>Namuscla®</i>	50%	50%	0%

Disponer de estrategias del SNS que estén alineadas con el manejo de la enfermedad tendría un impacto positivo para la incorporación del fármaco y se acordó que la definición y los subcriterios actuales del criterio no generan dudas por lo que este criterio está correctamente definido.

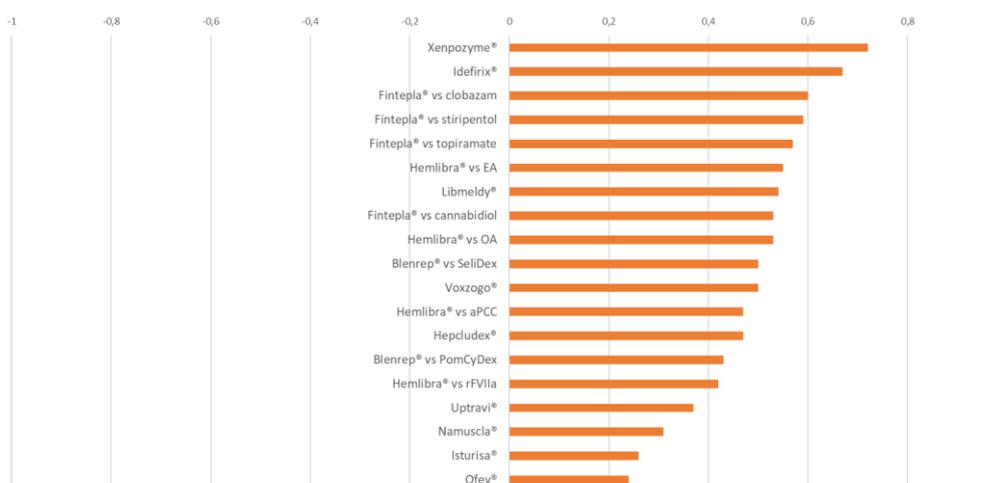
Contribución de valor de los medicamentos huérfanos analizados

Todos los MMHH analizados aportan valor (contribución de valor entre 0,2 y 0,8, siendo +1 la máxima contribución de valor) con respecto al comparador analizado o el *best supportive care*.

Los resultados se muestran en la Figura 11. Los medicamentos con una contribución de valor mayor (entre 0,6 y 0,8) fueron Xenpozyme, Idefirix y Fintepla.

Los medicamentos con una contribución de valor entre 0,4 y 0,6 fueron Uptravi, Namuscla, Isturisa y Ofev.

Figura 11. Contribución de valor de los medicamentos huérfanos analizados



Conclusiones del refinamiento del marco MCDA de medicamentos huérfanos

Gravedad de la enfermedad: la definición y los subcriterios actuales del criterio se consideraron bien definidos ya que se interpretó correctamente a la hora de puntuar.

Necesidades no cubiertas: se considera que las definiciones y subcriterios actuales del criterio ya tienen en cuenta el punto de la necesidad no cubierta en cuanto al diagnóstico precoz. Definición: *“Limitaciones de las alternativas terapéuticas disponibles para **prevenir**...Se deben considerar las necesidades no cubiertas **desde un punto de vista holístico**...”*.

Eficacia/Efectividad: para la correcta puntuación del criterio se decide tener en cuenta solamente la magnitud del beneficio clínico del fármaco, independientemente de las limitaciones de los estudios clínicos. Las limitaciones de los estudios se tendrán en cuenta en el criterio de Calidad de la evidencia.

Seguridad/Tolerabilidad: se decide puntuar el criterio según si el fármaco dispone de resultados vs un comparador activo, e incluirlo en forma de instrucción en la definición del criterio:

- Con comparador activo: según el perfil de seguridad del fármaco vs. su comparador.
- Sin comparador, pero con comparaciones indirectas: según los resultados obtenidos de las comparaciones indirectas.
- Sin comparador activo (placebo o un solo brazo): según la magnitud de la gravedad de los EAs junto con su manejabilidad.

Resultados reportados por el paciente (PROs): se decide tener en cuenta la interpretación para la puntuación del criterio en caso de no disponer de resultados de PROs, con la evidencia disponible de eficacia, seguridad; y se propone clarificarlo en la definición del criterio.

Impacto terapéutico: se decide tener en cuenta la interpretación para la puntuación del criterio en caso de disponer solamente variables intermedias que no se correlacionen con una mejora en la supervivencia o modificación del curso clínico de la enfermedad. Se propone aclarar en la definición del criterio la posibilidad de interpretar el impacto terapéutico con la evidencia disponible de eficacia, seguridad y calidad de vida.

Coste del tratamiento: se decide mantener el marco de MMHH sin la inclusión de este criterio ya que se desconoce el precio del tratamiento solicitado por el laboratorio, el acordado con el Ministerio de Sanidad, ya que el precio financiado final es confidencial.

Otros costes médicos: se considera relevante aclarar en la definición del criterio la posibilidad de poder interpretar el ahorro presupuestario del fármaco con respecto a otros costes médicos a pesar de no disponer de estudios, con la evidencia de eficacia, seguridad y calidad de vida disponible.

Costes no médicos/indirectos: se considera relevante aclarar en la definición del criterio la posibilidad de poder interpretar el ahorro presupuestario del fármaco en costes indirectos (productividad laboral) a pesar de no disponer de estudios, con la evidencia de eficacia, seguridad y calidad de vida disponibles.

Nivel de evidencia y grado de recomendación: se propone utilizar la escala GRADE aunque se es consciente que no en todos los casos es posible utilizar esta metodología de manera sistemática.

Capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento: se propone clarificar la definición del criterio haciendo énfasis en que el objetivo de este criterio es evaluar si el fármaco puede integrarse de manera adecuada en nuestra práctica asistencial del SNS, con el fin de evitar interpretaciones erróneas a la hora de puntuar este criterio.

Objetivos establecidos e intereses específicos: se propone clarificar la definición del criterio incluyendo como ejemplo de grupos de presión a favor de la incorporación del tratamiento las sociedades científicas y asociaciones de pacientes, con el fin de evitar interpretaciones erróneas a la hora de puntuar este criterio.

Prioridad de acceso a la población: la definición y los subcriterios actuales del criterio se consideraron bien definidos ya que se interpretó correctamente a la hora de puntuar.

Anexo

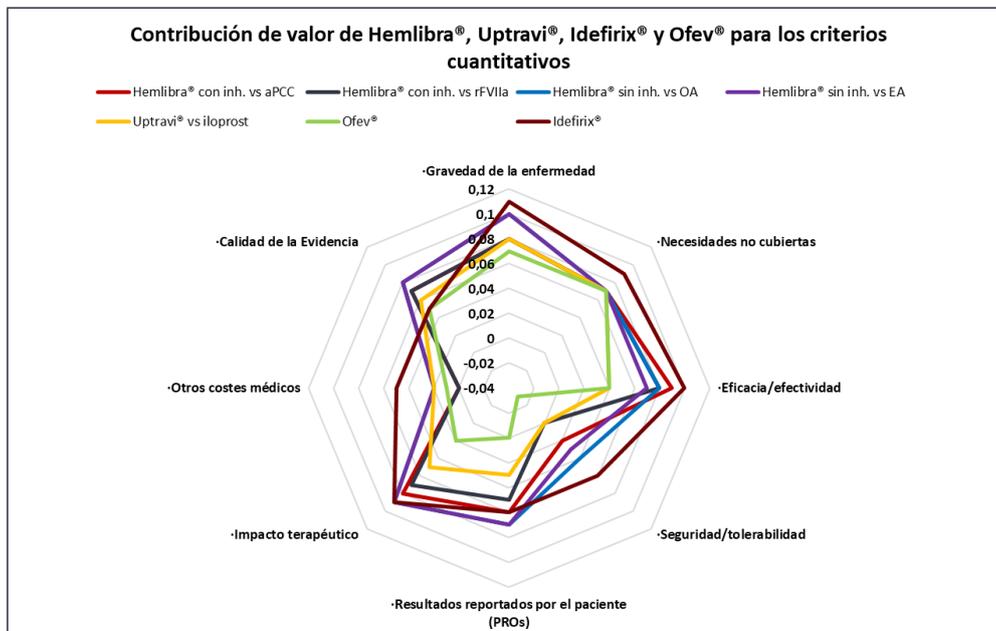
Anexo 1. Descripción de las evaluaciones MCDA identificadas ordenadas por año de publicación

Autor y año	Fármaco	P.Activo	Vía Adm.	Enfermedad rara	Grupo terapéutico	Código ATC	Comparador empleado
Jiménez et al. (2018)	Uptravi®	selexipag	Oral	Hipertensión arterial pulmonar	Agentes antitrombóticos	B01AC27	Iloprost inhalado
Álvarez et al. (2020)	Hemlibra®	emicizumab	SC	Hemofilia A sin inhibidores	Antihemorrágicos	B02BX06	Octocog alfa y efmoctocog alfa
Orphar-SEFH (2020)	Isturisa®	osilodrostat	Oral	Síndrome de Cushing endógeno	Anticortico-esteroides	H02CA02	Ketoconazol, metopirona, mitonate, etomidato
Orphar-SEFH (2020)	Namuscla®	mexiletina hidrocloreuro	Oral	Miotonía no distrófica	Terapia cardiaca, antiarrítmicos, clase Ib	C01BB02	Lamotrigina, carbamacepina, acetazolamida y flecanida
Orphar-SEFH (2020)	Ofev®	nintedanib	Oral	Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica	Agentes antineoplásicos inhibidores de la proteína cinas	L01EX09	Ciclofosfamida, micofenolato
Casanova et al. (2021)	Blenrep®	belantamab	IV	Mieloma múltiple (MM) refractario	Agentes antineoplásicos	L01FX15	PomCyDex y SelinexorDex
Álvarez-Román et al. (2021)	Hemlibra®	emicizumab	SC	Hemofilia A con inhibidores	Antihemorrágicos	B02BX06	aPCC y rFVIIa
Orphar-SEFH (2021)	Hepcludex®	bulevirtide	SC	Hepatitis D	Antivirales para uso sistémico, otros antivirales	J05AX28	Tenofovir y peg-IFN α
Orphar-SEFH (2021)	Idefirix®	imlifidasa	SC	Pacientes hipersensibilizados sometidos a un trasplante de riñón	Inmunosupresores, Inmunosupresores selectivos	L04AA41	Agentes inmunomoduladores o bloqueadores del complemento, diálisis
Gil-Nagel et al. (2022)	Fitempla®	fenfluramin	Oral	Síndrome de Dravet	Antiepilépticos	N03AX26	Cannabidiol, clobazam, stiripentol y topiramato.
Orphar-SEFH (2022)	Libmeldy	atidarsagene autotemcel	IV	Leucodistrofia metacromática	Otros agentes hematológicos	A16AB21	Terapias de apoyo y trasplante alogénico de células madre hemato-poyéticas
Orphar-SEFH (2022)	Voxzogo®	vosoritida	SC	Acondroplasia	Preparados para el tratamiento de enfermedades óseas	M05BX07	Cirugía
Villarubia et al. (2022)	Xenpozyme®	olipudasa alfa	IV	Déficit de enfiingomielinasa ácida	Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo	A16AB25	Tratamiento sintomático de las manifestaciones no neurológicas

Abreviaturas. SC: subcutáneo; IV: intravenoso; peg-IFN- α : Peg-interferón-alfa; aPCC: complejo concentrado de protrombina activada; rFVIIa (Factor VIIa recombinante); PomCyDex: Pomalidomida + ciclofosfamida y dexametasona); SelinexorDex: Selinexor + dexametasona.

Anexo 2. Diagramas de araña de la contribución de valor de los fármacos incluidos según el perfil similares.

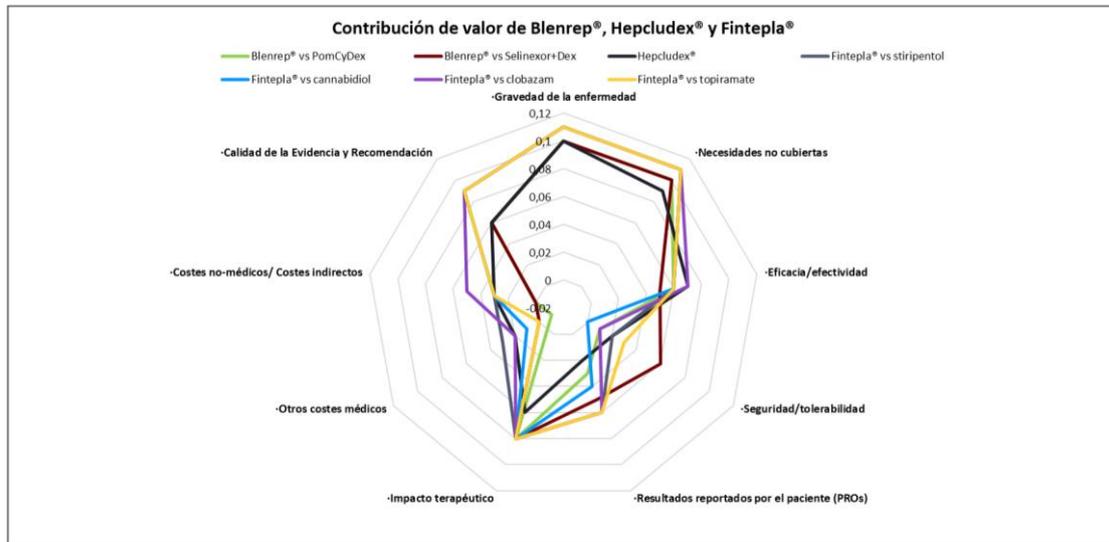
Perfil 1. Hipertensión Arterial Pulmonar, Hemofilia A, Enfermedad Pulmonar Intersticial, Hipersensibilización con Enfermedad Renal Crónica.



La contribución de valor (CV) de cada criterio cuantitativo se calcula como el producto de su ponderación normalizada (W_x , $\sum W_x = 1$) y la puntuación estandarizada ($S_x = \text{puntuación}/5$). La CV se sitúa entre -1 y +1 puntos.

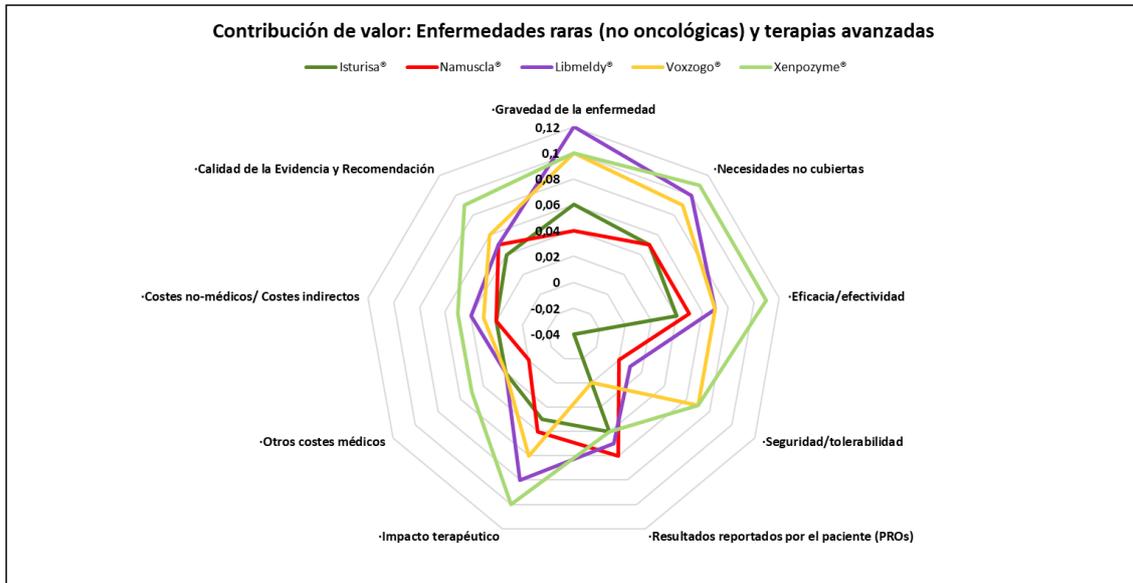
Abreviaturas: aPCC (Activated prothrombin complex concéntrate); rFVIIa (recombinant factor VIIa); OA (octocog alfa); EA (éfmorotocog alfa)

Perfil 2. Hepatitis D, Mieloma Múltiple refractario, Síndrome de Dravet



La contribución de valor (CV) de cada criterio cuantitativo se calcula como el producto de su ponderación normalizada (W_x , $\sum W_x = 1$) y la puntuación estandarizada ($S_x = \text{puntuación}/5$). La CV se sitúa entre -1 y +1 puntos.

Perfil 3. Síndrome de Cushing, Miotonía no distrófica, Leucodistrofia metacromática, Acondroplasia, Niemann Pick.



La contribución de valor (CV) de cada criterio cuantitativo se calcula como el producto de su ponderación normalizada (Wx , $\sum Wx = 1$) y la puntuación estandarizada ($Sx = \text{puntuación}/5$). La CV se sitúa entre -1 y $+1$ puntos.

Anexo 3. Definiciones de los criterios y subcriterios

Gravedad de la enfermedad: de los pacientes a tratar con el fármaco/tratamiento (o gravedad de las complicaciones que se pretende aliviar o prevenir) en referencia a la mortalidad, morbilidad (discapacidad, impacto en la calidad de vida) y curso evolutivo clínico.

- **Subcriterios:** Curso Evolutivo Clínico (clasificación de la enfermedad en estadios), efecto de la enfermedad sobre la esperanza de vida y efecto de la enfermedad sobre la morbilidad (incluye discapacidad y calidad de vida de pacientes y cuidadores).

Necesidades no cubiertas: Son las limitaciones de las alternativas terapéuticas disponibles para prevenir, curar o aliviar los síntomas de la enfermedad; incluye limitaciones de eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad y resultados de salud percibidos por el paciente (calidad de vida). Se deben considerar las necesidades no cubiertas desde un punto de vista holístico, teniendo en cuenta el contexto de la enfermedad y no solamente las alternativas terapéuticas.

- **Subcriterios:** necesidades no cubiertas en eficacia, en seguridad y en resultados reportados por el paciente (calidad de vida).

Eficacia/Efectividad: es la capacidad del fármaco/tratamiento para prevenir, mejorar o curar la enfermedad considerada, en relación con las alternativas terapéuticas disponibles, incluyendo el "standard of care" y las alternativas terapéuticas "off-label".

- **Subcriterios:** magnitud del beneficio clínico o resultados en salud (supervivencia, esperanza de vida y reducción de discapacidad/morbilidad) respecto a los tratamientos disponibles ("standard of care" y usos "off-label"), porcentaje de la población objetivo que obtendrá el beneficio en salud previsto, el impacto social del tratamiento sobre la vida del paciente y cuidadores, comienzo y duración del beneficio en salud, los subcriterios para la medida específica de eficacia según área terapéutica y no presentar "pool" de datos.

Seguridad/tolerabilidad: es la capacidad del fármaco/tratamiento para producir una disminución de la gravedad y/o frecuencia de los efectos negativos en relación con las alternativas disponibles incluyendo el "estándar" y tratamientos "off-label" (p. ej., que el fármaco tenga un mejor perfil de seguridad, que los efectos negativos sean manejables de forma clínica, entre otros).

- **Subcriterios:** porcentaje total de EAs, tipo (gravedad) y frecuencia de los EAs de grado 3 y 4, porcentaje de individuos que los tiene y porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento por EAs.

Resultados reportados por el paciente (PROs): es la capacidad del fármaco/tratamiento para producir cambios beneficiosos en los PROs en relación con los beneficios proporcionados por alternativas disponibles; también incluye comodidad para el paciente, mejoría/cambio en la sintomatología y preferencia en cuanto a las opciones terapéuticas disponibles.

- **Subcriterios:** mejora en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, preferencia y satisfacción con relación a las alternativas terapéuticas disponibles, adherencia reportada por el paciente e inclusión de cuestionarios sobre calidad de vida/ consultación de base de datos BibloPRO.

Impacto terapéutico: es la trascendencia del beneficio clínico proporcionado por el fármaco/tratamiento propuesto a nivel del paciente (por ejemplo, alivio de los síntomas, cambio

del curso clínico, prolongación de la vida o curación). Acorde a esto se consideraría que un medicamento que trata los síntomas de una enfermedad tendría menos impacto terapéutico que uno que cure la enfermedad.

- **Subcriterios:** trata los síntomas de la enfermedad, modifica el curso de la enfermedad y cura o afecta a la mortalidad.

Otros costes médicos: Impacto del tratamiento propuesto en otros costes médicos (excluyendo los costes de intervención) como hospitalizaciones, visitas a especialistas, coste de los EAs, costes de los cuidados a largo plazo.

- Subcriterios: impacto sobre los gastos de atención primaria, de atención hospitalaria y de atención a largo plazo.

Costes no médicos/indirectos: impacto del tratamiento propuesto en los costes no médicos (excluidos los costes de intervención), como los costes por invalidez, servicios sociales, pérdida de productividad, tiempo del cuidador, etc. Se ha de tener en cuenta también el impacto financiero sobre los cuidadores.

- **Subcriterios:** impacto financiero sobre los pacientes y los cuidadores, impacto sobre la productividad del paciente y de los cuidadores y los costes de los servicios sociales.

Nivel de evidencia y grado de recomendación: grado en que la evidencia sobre la intervención propuesta es relevante para la toma de decisiones (en términos de población, estadio de la enfermedad, intervenciones comparativas, resultados entre otros).

- **Subcriterios:** GRADE, consensos de expertos, escala SIGN y grado de recomendación SIGN.

Prioridad de acceso a la población: las sociedades y los responsables de la toma de decisiones definen la prioridad de determinados grupos de pacientes que reflejan sus valores ético-morales. Estas consideraciones están conformes con el principio de equidad, que consiste en aplicar un mismo trato a casos similares y un trato distinto a casos diferentes, y a menudo otorga prioridad a los que están peor (teoría de la justicia). Se debe tener en cuenta la prioridad de acceso entre las enfermedades raras.

- **Subcriterios:** las prioridades actuales del sistema sanitario, poblaciones específicas, poblaciones vulnerables y áreas terapéuticas específicas.

Anexo 4. Matrices de evidencia modificadas por el grupo Orphar-SEFH

CRITERIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO		
CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p>SEGURIDAD/ TOLERABILIDAD</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje total de efectos adversos • Tipo (gravedad) de los efectos adversos de grado 3 y 4 • Frecuencia de los efectos adversos de grado 3 y 4 • Porcentaje de individuos que tienen efectos adversos de grado 3 y 4 • Porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos 	<p>Definición del criterio: Capacidad del fármaco/tratamiento para producir una disminución de la gravedad y/o frecuencia de los efectos negativos en relación con las alternativas disponibles incluyendo el "estándar" y tratamientos "off-label" (p. ej., que el fármaco tenga un mejor perfil de seguridad, que los efectos negativos sean manejables de forma clínica, entre otros).</p> <p>Instrucciones: el criterio se puntuará según si se dispone de datos comparativos o no:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio pivotal con comparador activo: la seguridad del fármaco se puntuará de -5 a +5 según el perfil de seguridad del fármaco vs. su comparador. • Estudio pivotal sin comparador pero con comparaciones indirectas: la seguridad del fármaco se puntuará de -5 a +5 según los resultados obtenidos de las comparaciones indirectas. • Estudio sin comparador activo (placebo o un solo brazo): el criterio se puntuará de -5 a +5 según la magnitud de la gravedad de los efectos adversos junto con su manejabilidad, según la experiencia de los participantes. 	<p><input type="checkbox"/> 5 Mucho más seguro/tolerable que la(s) alternativa(s) disponible(s)</p> <p><input type="checkbox"/> 4</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Sin diferencias</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p> <p><input type="checkbox"/> -3</p> <p><input type="checkbox"/> -4</p> <p><input type="checkbox"/> -5 Mucho menos seguro/tolerable que la(s) alternativa(s) disponible(s)</p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

CRITERIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p>RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE (PROs)</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mejora en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente</i> • <i>Preferencia y satisfacción del paciente con las alternativas terapéuticas disponibles</i> • <i>Adherencia reportada por el paciente</i> • <i>Incluir cuestionarios sobre calidad de vida/consultar base de datos BibloPRO</i> 	<p>Definición del criterio: Capacidad del fármaco/tratamiento para producir cambios beneficiosos en los resultados comunicados por el paciente (PROs) en relación con los beneficios proporcionados por alternativas disponibles; también incluye comodidad para el paciente, mejoría/cambio en la sintomatología y preferencia en cuanto a las opciones terapéuticas disponibles.</p> <p>Instrucciones: En caso de no disponer de PROs, se podrá interpretar según la evidencia disponible en eficacia, seguridad y calidad de vida.</p>	<p><input type="checkbox"/> 5 <i>Mucho mejor que la(s) alternativa(s) disponible(s)</i></p> <p><input type="checkbox"/> 4</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <i>Sin diferencias</i></p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p> <p><input type="checkbox"/> -3</p> <p><input type="checkbox"/> -4</p> <p><input type="checkbox"/> -5 <i>Mucho peor que la(s) alternativa(s) disponible(s)</i></p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

CRITERIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p align="center">IMPACTO TERAPÉUTICO</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trata los síntomas de la enfermedad</i> • <i>Modifica el curso de la enfermedad (detiene/ralentiza el progreso)</i> • <i>Cura o afecta la mortalidad</i> 	<p>Definición del criterio: Trascendencia del beneficio clínico proporcionado por el fármaco/tratamiento propuesto a nivel del paciente (por ejemplo, alivio de los síntomas, cambio del curso clínico, prolongación de la vida o curación). Acorde a esto se consideraría que un medicamento que trata los síntomas de una enfermedad tendría menos impacto terapéutico que uno que cure la enfermedad.</p> <p>Instrucciones: En caso de no disponer de evidencia sobre si el fármaco modifica el curso clínico de la enfermedad o la supervivencia debido a la corta duración de los ensayos clínicos, se podrá interpretar según la evidencia disponible en eficacia, seguridad y calidad de vida.</p>	<p><input type="checkbox"/> 5 <i>Alto impacto terapéutico</i></p> <p><input type="checkbox"/> 4</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <i>Bajo impacto terapéutico</i></p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

CRITERIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p align="center">OTROS COSTES MÉDICOS</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Impacto sobre los gastos de atención primaria</i> • <i>Impacto sobre los gastos de atención hospitalaria</i> • <i>Impacto en los gastos de atención a largo plazo</i> 	<p>Definición del criterio: Impacto del tratamiento propuesto en otros costes médicos (excluyendo los costes de intervención) como hospitalizaciones, visitas a especialistas, coste de los efectos adversos, costes de los cuidados a largo plazo.</p> <p>Instrucciones: En caso de no disponer de resultados de otros costes médicos, se podrá interpretar según la evidencia disponible en eficacia, seguridad y calidad de vida.</p>	<p><input type="checkbox"/> 5 <i>Ahorro sustancial</i></p> <p><input type="checkbox"/> 4</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <i>Sin cambios en el coste</i></p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p> <p><input type="checkbox"/> -3</p> <p><input type="checkbox"/> -4</p> <p><input type="checkbox"/> -5 <i>Costes adicionales y sustanciales</i></p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

CRITERIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p align="center">COSTES NO-MÉDICOS/INDIRECTOS</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Impacto financiero sobre los pacientes y los cuidadores</i> • <i>Impacto sobre la productividad del paciente y de los cuidadores</i> • <i>Costes de los servicios sociales</i> 	<p>Definición del criterio: Impacto del tratamiento propuesto en los costes no médicos (excluidos los costes de intervención), como los costes por invalidez, servicios sociales, pérdida de productividad, tiempo del cuidador, etc. Se ha de tener en cuenta también el impacto financiero sobre los cuidadores.</p> <p>Instrucciones: En caso de no disponer de resultados de costes no médicos/indirectos, se podrá interpretar según la evidencia disponible en eficacia, seguridad y calidad de vida.</p>	<p><input type="checkbox"/> 5 <i>Ahorro sustancial</i></p> <p><input type="checkbox"/> 4</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <i>Sin cambios en el coste</i></p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p> <p><input type="checkbox"/> -3</p> <p><input type="checkbox"/> -4</p> <p><input type="checkbox"/> -5 <i>Costes adicionales y sustanciales</i></p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

CRITERIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO		
CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA O NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>GRADE</i> • <i>Consensos de expertos</i> • <i>Escala SIGN</i> • <i>Grado de Recomendación SIGN</i> 	<p>Definición del criterio: Grado en que la evidencia sobre la intervención propuesta es relevante para la toma de decisiones (en términos de población, estadio de la enfermedad, intervenciones comparativas, resultados entre otros).</p> <p>Instrucciones: Se debe usar, cuando sea posible, la escala GRADE, aunque se es consciente que no en todos los casos es posible utilizar esta metodología de manera sistemática.</p>	<p><input type="checkbox"/> 5 <i>Alto nivel de evidencia y recomendación</i></p> <p><input type="checkbox"/> 4</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <i>Bajo nivel de evidencia y recomendación</i></p>
REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:		

CRITERIOS CONTEXTUALES		
CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p>OBJETIVOS ESTABLECIDOS E INTERESES ESPECÍFICOS</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Grupos de presión (internos y externos) a favor o en contra de la incorporación del tratamiento</i> • <i>Barreras del entorno</i> • <i>Conflictos de interés</i> • <i>Guías de Práctica Clínica</i> 	<p>Definición del criterio: Las presiones o barreras de las partes interesadas o los individuos forman parte del contexto de las intervenciones sanitarias. Ser consciente de las presiones e intereses en juego y de cómo pueden afectar en la toma de decisiones ayuda a asegurar que las decisiones son imparciales.</p> <p>Instrucciones: Las sociedades científicas y asociaciones de pacientes son ejemplos de grupos de presión a favor de la incorporación del tratamiento</p>	<p><input type="checkbox"/> <i>Impacto positivo</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Sin impacto</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Impacto negativo</i></p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

CRITERIOS CONTEXTUALES		
CRITERIO	SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	PUNTUACIÓN
<p>CAPACIDAD DEL SISTEMA Y USO ADECUADO DE LA INTERVENCIÓN</p> <p>Subcriterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Requisitos de organización (p. ej. proceso, premisas, equipamiento)</i> • <i>Requisitos de formación</i> • <i>Requisitos legislativos</i> • <i>Requisitos de vigilancia</i> • <i>Riesgo de uso inapropiado</i> • <i>Limitaciones institucionales a la inclusión</i> • <i>Capacidad de llegar a toda la región, destino o población</i> 	<p>Definición del criterio: Capacidad del sistema sanitario para implementar el tratamiento y asegurar su uso apropiado según su estructura, organización, formación, legislación, barreras y riesgos de uso inadecuado. Estas consideraciones incluyen el análisis de los sistemas actuales y la estimación de si el tratamiento estudiado requiere de capacidades adicionales</p> <p>Instrucciones: El objetivo de este criterio es evaluar si el fármaco puede integrarse de manera adecuada en nuestra práctica asistencial del SNS.</p>	<p><input type="checkbox"/> <i>Impacto positivo</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Sin impacto</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Impacto negativo</i></p>
<p>REFLEXIÓN DE SU PUNTUACIÓN:</p>		

Bibliografía

1. Devlin N, Sussex J. Incorporating Multiple Criteria in HTA: Methods and Processes. OHE Monograph [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.ohe.org/wp-content/uploads/2014/07/350-IncorporatingMultipleCriteria.pdf>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
3. Ministerio de Sanidad - Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/home.htm>
4. Ministerio de Sanidad - Comisión Interministerial de Precios [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/home.htm>
5. Calleja MÁ, Badia X. Feasibility study to characterize price and reimbursement decision-making criteria for the inclusion of new drugs in the Spanish National Health System: the cefiderocol example. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 20 de mayo de 2022;38(1):e48. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462322000332/type/journal_article
6. Rejon-Parrilla JC, Espin J, Epstein D. How innovation can be defined, evaluated and rewarded in health technology assessment. *Health Econ Rev* [Internet]. 3 de diciembre de 2022;12(1):1. Disponible en: <https://healtheconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-021-00342-y>
7. Europea C. Comunicación de la comisión al parlamento europeo, al consejo, al comité económico y al social europeo, y al comité de las regiones: Las enfermedades raras: un reto para Europa. [Internet]. 2017. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
8. EURORDIS. The Voice of 12000 patients: Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. 2009;325. Disponible en: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
9. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet* [Internet]. junio de 2008;371(9629):2039-41. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608608727>
10. Orphanet. Orphanet. About orphan drugs. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN
11. Zozaya González N, Oliva Moreno J, Hidalgo Vega Á, García Ruiz A, García-Agua Soler N, Puig-Junoy J, et al. El Análisis de Decisión Multi-Criterio en el ámbito sanitario: utilidad y limitaciones en la toma de decisiones [Internet]. Fundación Weber; 2018. Disponible en: <http://weber.org.es/wp-content/uploads/2019/02/Libro-ADMC-17-x-24-ESPAÑOL-DIGITAL.pdf>
12. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 10 de diciembre de 2017;12(1):50. Disponible en: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0601-9>

13. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012;7(1):74. Disponible en: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-74>
14. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, et al. Drug evaluation and decision making in Catalonia: development and validation of a methodological framework based on multi-criteria decision analysis (MCDA) for orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 24 de abril de 2017;33(1):111-20. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifi er/S0266462317000149/type/journal_ article
15. Orphan-SEFH. Manual para el desarrollo de un informe de evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo ORPHAR-SEFH usando metodología de Análisis de Decisión Multicriterio. 2020; Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/orpharsefh/images/stories/documentos/Manual_MCDA_Orphar_SEFH_060520.pdf
16. Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A SA. Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/5449>
17. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-Based Reimbursement Decisions for Orphan Drugs: A Scoping Review and Decision Framework. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 21 de marzo de 2015;33(3):255-69. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-014-0235-x>
18. Badia X, Chugani D, Abad MR, Arias P, Guillén-Navarro E, Jarque I, et al. Development and validation of an MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 14 de agosto de 2019;7(7-8):363-72. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2019.1652163>
19. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking (EVIDEM). [Internet]. Disponible en: <https://www.evidem.org/>
20. Badia X, Gil A, Shepherd J. PHP169 - MCDA EVIDEM REFERENCE VALUE FRAMEWORK FOR DRUG EVALUATION AND DECISION MAKING IN SPAIN. *Value in Health* [Internet]. octubre de 2018;21:S179. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518343651>
21. Roldán ÚB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, de la Cruz-Merino L, Gómez-González J, Melcón-de Dios A, et al. MULTI-CRITERIA DECISION ANALYSIS AS A DECISION-SUPPORT TOOL FOR DRUG EVALUATION: A PILOT STUDY IN A PHARMACY AND THERAPEUTICS COMMITTEE SETTING. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 23 de octubre de 2018;34(5):519-26. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifi er/S0266462318000569/type/journal_ article
22. Gasol M, Paco N, Guarga L, Bosch JÀ, Pontes C, Obach M. Early Access to Medicines: Use of Multicriteria Decision Analysis (MCDA) as a Decision Tool in Catalonia (Spain). *J Clin Med* [Internet]. 1 de marzo de 2022;11(5):1353. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/5/1353>

23. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA). *Medical Decision Making* [Internet]. 10 de marzo de 2012;32(2):376-88. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X11416870>
24. Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value in Health* [Internet]. diciembre de 2012;15(8):1172-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512016555>
25. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 22 de diciembre de 2008;8(1):270. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-8-270>
26. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 7 de marzo de 2016;34(3):285-301. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-015-0340-5>
27. Angelis A, Kanavos P. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 6 de mayo de 2016;34(5):435-46. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-015-0370-z>
28. Badia X, Gil A, John S. MCDA EVIDEM reference value framework for drug evaluation and decision making in Spain. *Value in Health*. 2018;21.
29. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Strifler L, Ghassemi M, Ivory J, et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med* [Internet]. 16 de diciembre de 2015;13(1):224. Disponible en: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0465-6>
30. Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación SIGN. [citado 19 de diciembre de 2023]; Disponible en: <http://www.elsevier.es>,