

---

## Revisión de artículos

Twenty-Four Years After the Launch of the EU Orphan Regulation: Analyzing Dutch Price Dynamics, Biosimilars, and Generics for Orphan Medicinal Products  
van den Berg S, Hollak CE, Timmers L, de Visser SJ

Value Health. 2025 May;28(5):692-698

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.03.004>

**Dra. Mariló Edo Solsona**

Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

**Dr. José Luis Poveda**

Coordinador científico  
ObserveMHe

---

# Resumen

La normativa europea sobre medicamentos huérfanos (EU Orphan Regulation), adoptada en el año 2000, fue un hito en la política de innovación farmacéutica en la Unión Europea (UE). Su objetivo era incentivar el desarrollo de terapias para enfermedades raras (EERR) mediante ventajas regulatorias y comerciales, siendo la más relevante la exclusividad de mercado durante diez años. Este período garantiza que, incluso si caducan patentes o aparecen solicitudes de autorización equivalentes, no pueda comercializarse un competidor directo hasta transcurrida esa década. El diseño de este marco respondía a la constatación de que las EERR —afectando a menos de 5 por cada 10.000 ciudadanos— no representaban un mercado atractivo para la industria, dada la limitada demanda potencial. Con la regulación, la Comisión Europea buscaba romper este círculo, equilibrando el alto riesgo de inversión en I+D con un entorno protegido para recuperar costes.

En teoría, tras expirar la exclusividad deberían entrar en juego genéricos o biosimilares, lo que, como sucede con los medicamentos no huérfanos, conduciría a una reducción significativa de precios y, por tanto, a un aumento de la accesibilidad para los sistemas sanitarios y los pacientes. Sin embargo, la percepción desde la práctica clínica y regulatoria es que esta expectativa no se ha cumplido en el campo de los medicamentos huérfanos (MMHH).

Para evaluar de forma sistemática esta cuestión, los autores examinaron con detalle la evolución de precios de los MMHH en los Países Bajos, donde existe disponibilidad pública de datos fiables sobre precios y registros de autorización. Además, revisaron la disponibilidad de genéricos y biosimilares una vez vencido el periodo de exclusividad de mercado. La selección incluyó todos los MMHH autorizados antes de enero de 2010 que ya habían agotado su periodo de exclusividad. Se excluyeron aquellos cuya patente principal seguía vigente o que habían sido retirados antes de alcanzar el final del periodo protegido. El análisis final abarcó 28 moléculas pequeñas y 9 productos biológicos con una antigüedad media de entre 14 y 22 años desde la primera autorización europea.

En términos globales se observó una reducción limitada de precios con el paso del tiempo. El precio más reciente se situaba en una mediana del 81 % del precio inicial, con un rango que iba desde reducciones muy marcadas (11 % del precio inicial) hasta casos en que apenas hubo variación (104 %). Es decir, en la mayoría de los MMHH, el paso del tiempo no supuso una caída significativa de precios, algo muy diferente a lo que ocurre con medicamentos de alto consumo tras la entrada de genéricos.

---

## Resumen (cont.)

Se observó también una ausencia de competencia en un elevado número de MMHH. Once de las 28 moléculas pequeñas (39 %) carecían de genérico autorizado. En el caso de los biológicos, la situación era aún más llamativa: 8 de los 9 productos (89 %) no tenían biosimilar disponible. Este dato refleja una clara inercia de monopolio incluso más allá de la expiración formal de exclusividad. Y cuando sí apareció competencia, lo hizo tarde. El tiempo mediano hasta la llegada de un genérico o biosimilar fue de 14,2 años desde la autorización original, con un rango de entre 11,5 y más de 20 años. Se trata de plazos mucho más prolongados que en los mercados de medicamentos convencionales.

Respecto al efecto de la competencia sobre los precios, los MMHH con presencia de competidores mostraron precios más bajos: 66 % del valor inicial, frente al 88 % en los casos sin competencia. Aunque la diferencia es estadísticamente significativa, sigue tratándose de reducciones modestas si se comparan con los descensos habituales en genéricos de fármacos no huérfanos. El contraste es evidente entre biológicos y moléculas pequeñas. Los primeros casi nunca cuentan con biosimilares en este segmento del mercado huérfano, mientras que en las moléculas pequeñas la proporción de genéricos es algo mayor, aunque aún insuficiente para generar dinámicas de precio competitivas robustas.

---

# Comentario

Tras casi veinticinco años desde la entrada en vigor del Reglamento Europeo de MMHH, el artículo de van den Berg et al. ofrece una radiografía contundente de lo que ocurre cuando los incentivos regulatorios se enfrentan a la realidad del mercado: lejos de observarse una caída sustancial de precios tras la expiración de la exclusividad, la mayoría de los MMHH mantienen costes elevados y se perpetúan en situaciones cuasi-monopólicas. Esto abre una reflexión ineludible sobre el equilibrio entre estímulo a la innovación y sostenibilidad del sistema.

La normativa de 2000 ha sido, sin duda, un éxito en cuanto a fomentar la aparición de nuevos tratamientos para EERR. Antes de su aprobación, apenas existían incentivos para investigar en patologías con escasa prevalencia. Desde entonces, se han autorizado más de 200 MMHH en la UE, cubriendo un espectro creciente de enfermedades metabólicas, hematológicas y oncológicas. Sin esta protección, buena parte de esas terapias probablemente nunca se habrían desarrollado. Sin embargo, el estudio analizado demuestra el reverso de la moneda: la exclusividad de mercado, lejos de ser un incentivo transitorio, se ha convertido en muchos casos en una prolongación del monopolio, al no materializarse la competencia genérica o biosimilar. Las cifras son elocuentes: un 39 % de moléculas pequeñas sin genéricos y un 89 % de biológicos sin biosimilares, incluso más de una década después del vencimiento de la exclusividad. Esto cuestiona si el marco normativo cumple su promesa original de equilibrar innovación y acceso. El problema se agrava en el caso de los biológicos huérfanos. La complejidad tecnológica, los elevados costes de producción y las barreras regulatorias hacen que los biosimilares sean aún más escasos, dejando a los sistemas sanitarios atrapados en dinámicas de precios rígidos.

En España, la presión sobre los presupuestos de farmacia hospitalaria por la incorporación de MMHH es creciente. Informes de la AEMPS y de la SEFH han alertado repetidamente sobre el impacto económico de terapias que, aunque dirigidas a poblaciones pequeñas, alcanzan precios unitarios extremadamente altos. La situación descrita en Países Bajos es plenamente extrapolable a nuestro entorno. La ausencia de competencia efectiva tras la expiración de la exclusividad explica por qué los hospitales españoles siguen afrontando costes elevados para fármacos con más de 15 años de antigüedad en el mercado. A ello se suma la dificultad de negociar precios cuando el marco europeo condiciona la disponibilidad de alternativas. Además, la entrada de terapias avanzadas —como las CAR-T académicas desarrolladas en centros españoles— plantea un reto adicional.

---

## Comentario (cont.)

La regulación actual está pensada para compañías privadas, y no contempla bien el papel de iniciativas públicas o consorciadas que buscan ofrecer alternativas de bajo coste. Si el modelo no se revisa, corremos el riesgo de que incluso innovaciones de origen académico queden atrapadas en dinámicas comerciales poco favorables para la sostenibilidad del SNS.

Parece claro, según todo lo expuesto, que se imponga la necesidad de repensar la regulación para los próximos 20 años. A continuación, se enumeran las posibles líneas de trabajo que están presentes en muchos debates de expertos.

- Revisión de los incentivos de la legislación, vinculando la duración de la exclusividad a criterios de verdadera innovación clínica o a compromisos de acceso asequible. El incentivo debe recompensar el riesgo asumido, pero no convertirse en una renta perpetua.
- Facilitación de la entrada de competidores reduciendo las barreras regulatorias para genéricos y, especialmente, biosimilares de MMHH. Podrían explorarse vías aceleradas de evaluación, apoyadas en plataformas comunes de datos de seguridad y eficacia.
- Incorporación de una política europea de precios y acceso, coordinando estrategias de compra conjunta y negociación paneuropea. Si la regulación es comunitaria, también deberían serlo los mecanismos de control de precios. De lo contrario, se perpetúan inequidades entre países en capacidad negociadora.
- Fomento de la competencia no comercial dando espacio a desarrollos académicos o de producción pública, como ocurre con algunas CAR-T en España. Esto obligaría a redefinir qué se entiende por “medicamento huérfano” en el contexto de terapias avanzadas y producción no industrial.
- Transparencia en costes reales de I+D. Muchas veces el debate se ve contaminado por la opacidad en torno a la inversión que justifica los precios. Sin mayor transparencia, es difícil que los gestores sanitarios puedan evaluar el equilibrio entre incentivo y retorno social.

---

## Comentario (cont.)

En definitiva, la regulación del 2000 cumplió su primera misión: estimular un campo huérfano de inversión. Ahora, casi un cuarto de siglo después, afrontamos una segunda encrucijada: cómo garantizar que esa innovación siga siendo accesible y sostenible. El estudio en Países Bajos es un recordatorio claro de que la exclusividad regulatoria, por sí sola, no genera competencia ni modera precios. España, como parte activa en el debate europeo sobre la revisión de la normativa de MMHH, tiene una oportunidad para alinear la política regulatoria con los valores de equidad y sostenibilidad de nuestro Sistema Nacional de Salud. La pregunta ya no es si queremos incentivar la innovación en EERR —esa batalla está ganada—, sino cómo aseguramos que el fruto de esa innovación llegue a todos los pacientes sin poner en riesgo la viabilidad de los sistemas sanitarios.

---

## Comentario (cont.)

En general, un enfoque hacia las ciencias sociales y el fomento de la capacidad de acción de los pacientes para impulsar cambios a nivel ascendente, en lugar de esperar que la industria y los organismos reguladores lo hagan estructuralmente (a nivel descendente), podrían generar una mayor adopción de la innovación social. En cualquier caso, para sortear el dilema de los altos precios de los MMHH en un ecosistema en rápida evolución, plagado de nuevas oportunidades y riesgos, se requiere un gran esfuerzo de formación de comunidades y de compromiso para adaptarse, siendo los pacientes los que mejor pueden mediar en el diálogo entre la industria, los financiadores y los organismos reguladores, tanto para garantizar la sostenibilidad del acceso a los MMHH como para mantener la estabilidad del mercado.