

# Declaración Yukiwariso

A partir de la Conferencia Internacional sobre Enfermedades Raras y Drogas Huérfanos  
(ICORD por sus siglas en inglés)

**La necesidad de políticas y planes de acción a nivel mundial para las  
enfermedades raras**



Esta declaración, aprobada por el Consejo de ICORD en noviembre de 2011, fue lanzada en la Reunión Anual de ICORD en febrero de 2012 en el campus de investigación Komaba, de la Universidad de Tokio.

La flor Yukiwariso (Hepatica) es el símbolo elegido para esta declaración, para reconocer a Japón como el lugar en el que se puso en marcha esta declaración, y el especial papel de esta rara y preciosa flor, como un símbolo de la nueva vida, ya que se rompe a través de la nieve del invierno tardío en los climas fríos del norte.

Una versión resumida de esta declaración fue aceptada para su publicación en Acta Paediatrica en abril de 2012, y publicada en el Volumen 101, número 8, páginas 805-807

Agosto de 2012 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x/full>.

## Introducción

Hay más de 6000 y tal vez hasta 8000 diferentes enfermedades raras que ocurren con menos frecuencia de 1 por cada 2.000 personas en la población Europea o bien, pueden afectar a menos de 200.000 personas en los Estados Unidos. Otros países tienen diferentes definiciones legales de una enfermedad rara. En Japón una enfermedad rara es aquella que afecta a menos de 50.000 pacientes. En Australia, una enfermedad rara es aquella con una prevalencia de menos de 2000 individuos. En Taiwán, la definición oficial de enfermedad rara, es una enfermedad con una prevalencia de menos de 1: 10.000 personas.

Muchas enfermedades raras son diagnosticadas durante la infancia, por lo que la conciencia de diagnóstico y el conocimiento sobre el tratamiento y la atención son particularmente importantes para los pediatras. La gran mayoría de las enfermedades raras son de origen genético, determinadas por nuestra constitución genética, pero muchas otras surgen de las interacciones gen-ambiente. Las causas ambientales incluyen medicamentos, productos químicos, contaminación, virus, parásitos y ciertos traumas.

Las enfermedades raras comparten muchos de los problemas y retos de las enfermedades comunes. Estas incluyen: la privacidad de la información, cuestiones ética y de consentimiento, relaciones profesional / paciente, la necesidad de traducir la investigación en una mejor atención sanitaria, el acceso al tratamiento y la atención de calidad durante toda la vida, el reembolso del tratamiento, y los costos de tratamiento. Sin embargo, la rareza de estas enfermedades pueden crear problemas especiales para las poblaciones afectadas, incluyendo las siguientes:

- Dificultad en la obtención de un diagnóstico oportuno y preciso, lo que a menudo conduce a un retraso en el tratamiento y la aparición de los síntomas irreversibles.
- La falta de profesionales de la salud con experiencia, involucrados en el cuidado y tratamiento de pacientes con enfermedades raras.
- Para los profesionales, pacientes y familias es difícil encontrar información útil, fiable y oportuna, por lo que el proceso de toma de decisiones más arduo.
- Las actividades de investigación en enfermedades raras son menos probables que ocurran.
- El desarrollo de nuevos medicamentos puede no ser económicamente viable para las compañías farmacéuticas.
- Los tratamientos son a veces muy caros.
- En los países en desarrollo los problemas se ven agravados por la pobreza, la escasez desconocimientos médicos y otras limitaciones de recursos.

La rápida expansión del conocimiento científico y los avances tecnológicos están mejorando, en gran medida, nuestra capacidad de intervenir en una amplia gama de

condiciones de salud, incluyendo enfermedades raras. Notablemente, ensayos clínicos con fármacos ya existentes pueden dar lugar a nuevas estrategias de tratamiento, accesibles. Por otra parte, las enfermedades raras pueden enseñarnos acerca de los trastornos comunes. Para que este potencial se lleve a cabo es esencial que las enfermedades raras sean objeto de una atención especial en políticas de salud y en la prestación de servicios, las necesidades de las personas afectadas o en riesgo no deben ser pasadas por alto.

En los EE.UU. y la UE, la legislación de la forma de la Ley de Medicamentos Huérfanos, 1983 y la Regulación de Huérfanos nº 141/2000 para promover la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos (en EE.UU. y la UE) y dispositivos médicos (en los EE.UU.) para las enfermedades raras, ha tenido beneficios claros e identificables, en traer un número de tratamientos a la práctica clínica. Los asuntos de enfermedades raras, regularmente, en los documentos de política de Estados Unidos y de la UE, y las enfermedades raras se discuten cada vez más en literatura publicada y documentos de política de la UE, como la Recomendación del Consejo de la UE en las enfermedades raras (2009), los nuevos planes de acción ([www.europlanproject.eu](http://www.europlanproject.eu)), el Comité Expertos en Enfermedades Raras de la UE informa sobre el estado del arte de la política y la investigación de enfermedades raras([www.eucerd.eu](http://www.eucerd.eu)), y el Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras.

Sin embargo, quedan por delante numerosos retos ya que muchas enfermedades raras continúan sin ser investigadas y sin un tratamiento, con muy pocos estudios de investigación activos en curso. Muchos países aún no poseen políticas de investigación y desarrollo en enfermedades raras y productos huérfanos. Los tratamientos para algunas enfermedades raras siguen siendo muy onerosos, aunque el total de costo para el sistema de salud puede ser limitado, debido a la rareza de la enfermedad. Para algunas enfermedades, los fabricantes y proveedores de productos huérfanos se han comprometido a hacer estos productos accesibles, a todos los que están en necesidad de tratamiento, a través de los programas de distribución especial.

La Conferencia Internacional sobre Enfermedades Raras y Drogas Huérfanas (ICORD) es una organización sin fines de lucro, que incluye a miembros de la academia, pacientes, medicina regulatoria, industria de la salud, servicios de atención de salud, organismos de política pública y organizaciones alrededor del mundo. Nuestra misión es mejorar la salud y el bienestar de los pacientes con enfermedades raras y sus familias en todo el mundo a través de un mejor conocimiento, información y concientización, y fomentando la investigación, la atención y el tratamiento. ICORD organiza conferencias sobre las dificultades en enfermedades raras y drogas huérfanas, y reflexiona sobre las políticas de enfermedades raras para el futuro.

ICORD es una sociedad que está muy bien situada para contribuir al liderazgo en temas que incluyen:

- Participación activa en la clasificación de las enfermedades raras y la identificación del ámbito de una enfermedad ya conocida y por lo tanto, cuando otra categoría de enfermedad debe ser reconocida.
- Asesoramiento sobre las definiciones de las enfermedades raras que tienen como objetivo la coherencia en políticas de salud nacionales e internacionales.
- Asesoramiento sobre estrategias que pueden adoptarse para garantizar la seguridad y la eficacia en el desarrollo de terapias para enfermedades raras, cuando un número muy pequeño de pacientes son involucrados en estudios de investigación.
- Disponible para el asesoramiento sobre el uso potencial de terapias aprobadas existentes o experimentales para otras enfermedades raras.
- Asesoramiento en asuntos que deben ser considerados dentro de los criterios de eficacia-costo cuando se evalúan las terapias para las enfermedades raras.
- Asesoramiento y perspectivas de los pacientes y miembros de la familia en relación con:
  - Seguridad relativa y riesgos de participar en los ensayos clínicos y la toma de decisiones regulatorias de los productos para las enfermedades raras.
  - Criterios éticos para la detección y pruebas genéticas predictivas para las enfermedades raras.
  - El diseño y la prestación de servicios de atención médica y de apoyo, y la garantía de la seguridad del paciente en dichos servicios.

Presentamos esta declaración de posición como base para la discusión con los gobiernos nacionales y con los organismos internacionales de la salud acerca de las políticas de enfermedades raras para ayudar con su papel de proporcionar liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales, configurar la agenda de investigación en salud, establecer normas y estándares, articular opciones de política basadas en la evidencia, prestar apoyo técnico a los países y vigilar las tendencias sanitarias.

### **Las necesidades en salud, las prioridades en salud, y cuestiones legales, éticas y sociales**

La Declaración Universal de los Derechos Humanos (artículo 25.1) establece que: "Todo el mundo tiene derecho a un nivel de vida adecuado para la salud y el bienestar de sí mismo y de su familia, incluyendo... la atención médica y los servicios sociales necesarios; tiene asimismo derecho a la seguridad en el caso [de] ... enfermedad, invalidez, u otra falta de medios de subsistencia por circunstancias independientes a su control".

El Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (artículo 12.1) incluye "El derecho de toda persona al más alto nivel posible de salud física y mental"(Artículo 12.1). El artículo 12.2 de este convenio establece además: "para darse cuenta de estos derechos, las medidas deben ser adoptadas por el Estado para reducir la mortalidad infantil, mejorar la higiene, para prevenir, tratar y controlar las

enfermedades y asegurar a todos asistencia médica y servicios médicos en caso de enfermedad "

La Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño incluye el derecho al más alto nivel posible del cuidado de la salud.

Mientras que la aplicación de estos instrumentos está sujeta a las leyes, políticas y presupuestos de cada estado, las enfermedades comunes tienen prioridad en el acceso a los planes y servicios de salud, lo que lleva a los afectados por enfermedades raras a la negligencia. Esto ha significado una desventaja para las poblaciones afectadas por enfermedades raras y un cumplimiento limitado en muchos estados con la Convención de las Naciones Unidas y el Pacto Internacional.

La filosofía moral ofrece orientación adicional sobre la importancia de la atención equitativa de las enfermedades raras. El principio ético de Justicia requiere que las necesidades de poblaciones de enfermedades raras se aborden específicamente, como debe ser para cualquier minoría o comunidad desatendida. Esta es una parte importante de la meta de reducir las disparidades de salud entre poblaciones.

Se necesita un enfoque global de las enfermedades raras para utilizar la investigación de las mismas, y el desarrollo de las experiencias de drogas huérfanas y los conocimientos adquiridos por muchas agencias de gobiernos, investigadores de la academia, grupos de pacientes, fundaciones y la industria farmacéutica que data de 1983.

*Principios claves para la adopción de la política de salud incluyen:*

1. Las enfermedades raras son un asunto importante en salud pública. Juntos pueden afectar hasta el 8% de la población y cuando la familia inmediata y amigos se tienen en cuenta, las enfermedades raras pueden afectar casi el 25% de la población de cualquier país.
  - En muchos países 8% es equivalente al tamaño de las poblaciones minoritarias significativas. Del mismo modo que dejando las necesidades de salud de una población insatisfecha sería inaceptable y discriminatorio, lo mismo ocurre con el abandono de las poblaciones de afectados por enfermedades raras.
2. El cuidado de la salud y el tratamiento de las enfermedades raras es una cuestión de derechos humanos. La no discriminación, la justicia y la equidad en el acceso a la atención médica, requieren de que se pongan en marcha políticas específicas para hacer frente a las necesidades de las personas afectadas por enfermedades raras.
  - Respuestas tales como el establecimiento de prioridades y la necesidad de racionalizar los recursos, como justificativo de una menor atención a las enfermedades raras en la investigación de la salud, la planificación y el servicio entrega, no son argumentos éticamente sostenibles. Se necesita un enfoque equilibrado y equitativo.

3. Cada país es alentado a tener un programa de investigación de enfermedades raras y de desarrollo de medicamentos huérfanos, con un énfasis adecuado a sus capacidades existentes.
  - Los avances significativos con una experiencia de casi 30 años con enfermedades raras, de los países cuyos esfuerzos existentes y los reglamentos y los planes nacionales han estado en vigor desde 1.983, se encuentran al alcance de todos
  - Por otra parte, el apoyo a los ensayos clínicos que utilizan medicamentos existentes ya registrados y otros tratamientos pero para nuevas indicaciones también deben ser considerados, ya que esto puede ser eficaz y rentable, como se muestra en muchos cáncer infantil donde se han logrado mejores resultados mediante ensayos clínicos repetidos con el uso de medicamentos existentes pero en nuevas combinaciones.
4. Se necesita un enfoque integral de las enfermedades raras, incluyendo la educación, la investigación, prevención, diagnóstico, atención y tratamiento, el apoyo social y la inclusión.
  - Los servicios y apoyo para los pacientes y las familias necesitan ser holísticos e integrados para atender las cuestiones de salud, discapacidad y asuntos sociales a menudo asociados con ellos.
  - Es necesaria la financiación específica de los gobiernos para proyectos de investigación sobre enfermedades raras, ya que la investigación sobre las enfermedades raras o pequeños grupos de pacientes tiende a recibir baja clasificación en el concurso de becas.
  - Plataformas de múltiples involucrados son herramientas importantes para definir y actuar sobre los problemas en el campo de las enfermedades raras. Este tipo de colaboraciones son esenciales para superar la complejidad de estos temas.
  - Registros internacionales de pacientes y el almacén de muestras biológicas para las enfermedades raras debe fomentarse y estar disponible para el uso apropiado por la comunidad de afectados por enfermedades raras.
5. La información de calidad, el consentimiento informado y la toma de decisiones autónoma son críticos para la defensa de los derechos y la protección de los pacientes y sus familias en todos los aspectos de la prevención, la investigación y el tratamiento.
  - La combinación del conocimiento genético con los chequeos en el período prenatal y neonatal, además del cribado y otros métodos de detección para identificar el riesgo, deben fomentarse activamente para permitir decisiones sobre prevención, pero esto debe ser equilibrado con especial atención al consentimiento informado y la toma de decisiones autónoma.
6. Los grupos de pacientes desempeñan un papel importante en el desarrollo de conocimientos sobre enfermedades raras, y deben incluirse en todos los niveles

de desarrollo de sus políticas y los servicios, incluido el reconocimiento de la importante función de estos grupos brindando información y apoyo a los pacientes y sus familias, proveedores de cuidado de la salud y al público.

- Los grupos de pacientes necesitan tener los recursos adecuados que les corresponden para garantizar sus contribuciones a los intereses de los pacientes y sus familiares, y se alienta y apoya su participación en la política y el desarrollo de servicios.
- Es esencial que los grupos de pacientes adopten un enfoque global de las membrecías y actividades para proporcionar un mejor acceso a la información y las intervenciones para mejorar calidad de vida de todos los pacientes con enfermedades raras.

### **Un plan de acción para la implementación de políticas en enfermedades raras**

Estos puntos se proporcionan como una guía para la implementación de políticas de enfermedades raras:

1. **Planes de acción.** Los gobiernos deben reconocer que las enfermedades raras crean disparidades y vulnerabilidades en el estado de salud de las poblaciones afectadas y debe poner en su lugar políticas específicas para hacer frente a ellos.

2. **Programas y políticas específicas.** Los gobiernos deben reconocer los derechos humanos cuestiones inherentes a la atención de enfermedades raras y el tratamiento a través de la esperanza de vida. Deben adoptar el principio de que la rareza de la enfermedad no debe ser motivo para negar el acceso a los servicios o tratamientos, y que serán necesarios programas y políticas específicas para proteger esos derechos.

3. **Asignación de recursos.** Los gobiernos deben adoptar políticas que tienen como objetivo lograr la asignación equitativa de los recursos a todos los aspectos de las enfermedades raras, incluyendo la investigación, la atención clínica, recursos de información y el desarrollo de tratamientos. Presupuestos dirigidos a la investigación de enfermedades raras, incentivos para fomentar el avance en los tratamientos de la industria, el desarrollo de servicios especializados y servicios de información para profesionales y público en general, son sólo algunas maneras en que esto se puede lograr. Por otra parte, el apoyo a los ensayos clínicos que utilizan medicamentos existentes ya registrados y otros tratamientos, pero para nuevas indicaciones también deben considerarse ya que este puede ser eficaz y rentable, tal como se muestra en muchos cánceres infantiles donde se han logrado una mejora notable de los resultados mediante ensayos clínicos repetidos usando nuevas combinaciones de medicamentos existentes.

4. **Las políticas de contrapeso específicos.** Los gobiernos y los sistemas de salud deben ofrecer incentivos para fomentar el desarrollo de tratamientos de enfermedades raras por la industria y asociaciones públicas / privadas, como se ha hecho en los Estados Unidos y la Unión Europea. Sin embargo, hay una necesidad de reconocer los problemas con la investigación y los costes de desarrollo de este tipo de tratamientos. Requisitos regulatorios y ensayos clínicos son protecciones importantes para la

seguridad del paciente, pero la revisión de estos requisitos tiene que ser realizada sobre la base de que la gestión del riesgo se puede abordar de manera diferente para los pequeños números y enfermedades muy graves, en comparación con los tratamientos destinados a poblaciones generales en su conjunto.

**5. La evaluación del costo de la eficacia debe considerar factores más amplios.** Criterios de economía de salud, si se utilizan y si son aplicados, deberán tener en cuenta los beneficios personales, sociales y económicos para el tratamiento de enfermedades, incluso cuando el costo unitario del tratamiento puede ser más caro.

**6. Los beneficios específicos de la investigación en enfermedades raras.** Las políticas de investigación deben tener en cuenta los beneficios específicos de la investigación sobre enfermedades raras, especialmente en trastornos de genes individuales, como un medio de gran valor para la obtención de información sobre la causa de las enfermedades multifactoriales más comunes. Tomar ventaja de esto para el beneficio de la toda la población implica la ponderación de los fondos de investigación básica hacia las enfermedades raras, particularmente cuando los modelos animales de alta calidad ofrecen oportunidades para comprender los procesos de las enfermedades.

**7. Reconocimiento de adquirir conocimientos para ayudar a la prevención.** Los gobiernos, los investigadores y la industria deben reconocer que la obtención de conocimiento de los procesos de la enfermedad de los registros de pacientes, estudios de la historia natural o ensayos clínicos es altamente relevante para posibilitar la prevención, como para el tratamiento de las personas con la enfermedad. Esto significa que las oportunidades para prevenir enfermedades raras graves deben ser una prioridad en la investigación, junto con el desarrollo de tratamientos, incluso en afrontamiento de desafíos científicos y técnicos más significativos.

**8. Fomento de la industria para contribuir al conocimiento de enfermedades raras.** La Industria debe ser alentada a aumentar sus contribuciones de "bien público" al conocimiento de las enfermedades raras. En particular, la industria debería examinar sus tenencias de propiedad intelectual y considerar la donación de bien pública de productos o técnicas que quizás tengan poca aplicación comercial, pero que pueden ofrecer grandes oportunidades para la comprensión o el tratamiento de las enfermedades raras.

**9. Participación de los grupos de apoyo de los pacientes en grupos de asesoramiento y grupos de expertos.** Los sistemas de salud deben tener en cuenta un cambio de dinámica en el papel de los grupos de apoyo de pacientes. Ellos proporcionan información y apoyo importante, y por lo tanto deben ser recursos de los gobiernos y las autoridades de salud para llevar a cabo esta importante función de forma independiente. También deben participar directamente en los grupos consultivos y paneles de expertos establecidos para considerar opciones de políticas específicas, controles éticos, gestión de riesgos y la planificación de servicios y ICORD apoyará su colaboración internacional.



**10. El desarrollo de las redes de información y la capacidad del grupo de apoyo.** La buena información es un componente esencial de una buena atención médica. La tecnología de la información permite a muchos, pero no a todas las personas afectadas por enfermedades raras, obtener rápidamente el acceso a información oportuna, confiable y útil sobre su trastorno y llegar a ser un experto en la gestión de su propia salud, en colaboración con sus proveedores de atención médica. El desarrollo de redes de información y la capacidad del grupo de apoyo es un aspecto importante de ampliar el acceso a esta información a toda la comunidad.

**11. Criterios para la ante-natal y los estudios del recién nacido y los controles éticos.** Criterios para detección ante-natal y neonatal y controles éticos para otras pruebas de predicción deben ser reconsiderados a la luz de los cambios en el conocimiento de las causas de la enfermedad, el paciente y la conciencia de grupo de apoyo, nuevas posibilidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes, y las posibilidades de prevención.

**12. El reconocimiento de los problemas específicos de las enfermedades raras en las naciones en desarrollo.** Los gobiernos deben reconocer los problemas específicos de las enfermedades poco comunes en las naciones en desarrollo, e investigar y poner en marcha formas para proveer apoyo en la investigación, diagnóstico, tratamiento y capacitación clínica en los programas de ayuda u otros acuerdos para aumentar el acceso a la información sobre las enfermedades raras y sus intervenciones.

## **Conclusiones**

Las necesidades de diagnóstico, prevención y tratamiento de los pacientes con la mayoría de las enfermedades y condiciones raras continúan siendo insatisfechas a pesar de los importantes esfuerzos de los pacientes, las familias, los investigadores, las investigaciones, los farmacéuticos, la biotecnología, los dispositivos médicos y de industrias de diagnóstico, proveedores de atención médica, fundaciones, grupos de apoyo e investigaciones de gobierno, prevención reguladora, y las agencias de servicios al paciente. Para varias enfermedades raras seleccionadas, se han realizado notables investigaciones básicas, se han producido actividades de investigación y el desarrollo clínico de productos huérfanos, lo que conduce a tratamientos adecuados. Las personas dedicadas y organizaciones involucrados en estas actividades de investigación y desarrollo de productos deben ser elogiados por su compromiso. Sin embargo, se requiere un mayor énfasis en los sectores público y privado si se va a apoyar una investigación adecuada y el desarrollo de actividades que conducen al desarrollo de productos huérfanos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras.

Muchas de las actividades actuales se basan en las necesidades identificadas por las comunidades de enfermedades raras en el período de 1978 hasta 1982. Se requieren revisiones periódicas de las necesidades de la comunidad de enfermedades raras y un ajuste de actividades específicas. Lamentablemente para la mayoría de las enfermedades raras, no hay intervenciones disponibles como productos aprobados o

como productos de investigación en ensayos clínicos en curso. ICORD ofrece actividades específicas para atender las muchas y variadas necesidades de esta comunidad de individuos dedicados, organizaciones, industria y agencias de gobierno. Todos descubrimientos y avances son compartidos con la gente de todas las naciones. Las enfermedades raras no respetan las fronteras geográficas. Se alienta a todos los países a poner en práctica actividades específicas de investigación y desarrollar actividades dentro de sus capacidades individuales. Sólo cuando esto haya ocurrido, todos los pacientes alrededor del mundo tendrán el mismo acceso a la información necesaria e intervenciones para maximizar el potencial de cada individuo.

1. European Commission Communication on Rare Diseases. EC Regulation on Orphan Medicinal Products. Downloaded from: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm)
2. Rare Diseases Act 2002. Public Law 107-280—NOV. 6, 2002. Downloaded from: <http://bulk.resource.org/gpo.gov/laws/107/publ280.107.pdf>. Also available as a National Institutes of Health Fact Sheet: The genetic and rare diseases information center. Downloaded from: <http://www.nih.gov/about/researchresultsforthepublic/GeneticandRareDiseasesInfo.pdf>
3. Orphan Drug Act 1983. Public Law, 97-141. Downloaded from: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/OrphanDrugAct/default.htm>
4. Regulation (EC) No 1411/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 22 January 2000, Official Journal of the European Communities L 18/1. Downloaded from: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
5. Arrigo Schieppati, Jan-Inge Henter, Erica Daina and Anita Aperia (2008) 'Why Rare Diseases are an important medical and social issue'. The Lancet 371, 2039 – 2041;  
National Institutes of Health (2007) Biennial Report on the Office of Rare Diseases Research Activities at the National Institutes of Health. <http://rarediseases.info.nih.gov/files/BiennialReportRareDiseasesFY2006Final.pdf> FY 2006. Unpublished report by the Office of Rare Diseases. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health; National Institutes of Health (1999) Report on Steps to Coordinate Rare Diseases Programs and Report on the Rare Diseases and Conditions Research Activities of the National Institutes of Health, 1999. <http://rarediseases.info.nih.gov/Wrapper.aspx?src=asp/html/reports/fy1999/SEP.html> Unpublished report by the National Institutes of Health. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health; Downloadable from: Commission of the European Communities (2008) Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges. Downloaded from: [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf); The Council of the European Union (2009) Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). Official Journal of the European Union. C151/7. Downloaded from: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>.
6. Examples of recent research on rare disorders that focus on their relationship to the development of treatment protocols include: Robert C. Griggs, Mark Batshaw, Mary Dunkle, Rashmi Gopal-Srivastava, Edward Kaye, Jeffrey Krischer, Tan Nguyen, Kathleen Paulus and Peter A. Merkel (2009) 'Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions' Molecular Genetics and Metabolism 96:1, 20-26; Olivier Wellman-Labadie and Youwen Zhou (2010) 'The US Orphan Drug Act: Rare disease research stimulator or commercial opportunity?'. Health Policy, 95:2-3, 216-228; Ségolène Ayme, Ana Rath, Virginie Thibaudeau, Bruno Urbero, Valerie Fonteny and Matthieu Levi-Strauss (2007) 'Maladies rares : quelles sources d'information pour les professionnels de santé et les malades?' Réanimation 16: 4, 276-280; Harald E. Heemstra, Sonja van Weely, Hans A. Büller, Hubert G.M. Leufkens and Remco L.A. de Vroeh (2009) 'Translation of rare diseases research into orphan drug development disease matters'. Drug Discovery Today 14: 23-24, 1166-1173; George J. Brewer (2009) 'Drug development for orphan diseases in the context of personalized medicine'. Translational Research 154: 6, 314-322.
7. United Nations Universal Declaration of Human Rights (Article 25.1). December 10, 1948, The General Assembly of the United Nations. Downloaded from: <http://www.un.org/en/documents/udhr/index.shtml>
8. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights Article 12.1 and 12.2. Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 2200A (XXI) of 16 December 1966 entry into force 3 January 1976, in accordance with article 27. Downloaded from: <http://www2.ohchr.org/english/law/pdf/cescr.pdf>

9. United Nations Convention on the Rights of the Child 1989. Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989. Entry came into force 2 September 1990, in accordance with article 49. Downloaded from: <http://www2.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf>
10. The Justice theory was first outlined by John Rawls and can be accessed in the following publications. John Rawls (1971) *A Theory of Justice*. (Cambridge: Harvard University Press). 624pp and John Rawls (2001) *Justice as Fairness: a Restatement*. Ed. Erin Kelly (Cambridge, M.A.: Harvard University Press) 214pp.
11. Warren Kaplan and Richard Laing (2004) *Priority Medicines for Europe and the World* (Geneva: World Health Organisation). Downloaded from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2004.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf)
12. 'News Alert: The European Commission and the US announce joint research efforts on rare diseases'. 28 October 2010. Downloaded from: <http://ec.europa.eu/research/index.cfm?pg=newsalert&lg=en&year=2010&na=na-281010>
13. Council of the European Union (2009) Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. Paragraph 5. Downloaded from: [http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009H0703\(02\):EN:NOT](http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009H0703(02):EN:NOT)
14. Anne F Bayefsky. The principle of equality or non-discrimination in international law. *Human Rights Law Journal*, 1990, 11:1–34; Council of Europe's "Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine". Oviedo, 4. IV. 1997. Refer to Chapter I – General provisions. Article 3 – Equitable access to health care. "Parties, taking into account health needs and available resources, shall take appropriate measures with a view to providing, within their jurisdiction, equitable access to health care of appropriate quality". Downloaded from: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/164.htm>
15. For example, "In the USA, this kind of legislation has been in place since 1983 when the US Orphan Drug Act was introduced. Since its inception, this legislation has been very successful in bringing more than 230 medicinal products for orphan diseases to the market, thereby facilitating treatment for an estimated 11 million patients in the USA, with even greater numbers being approved internationally." Warren Kaplan and Richard Laing (2004) *Priority Medicines for Europe and the World* (Geneva: World Health Organisation), p96. Downloaded from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2004.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf)
16. For a discussion of human rights issues and their relationship to equity within healthcare, see: Paul Hunt, Rébecca Stewart, Judith Bueno de Mesquita, Lisa Oldring, *World Health Organization (2007) Neglected diseases: a human rights analysis* (Geneva: World Health Organisation), particularly p16.