

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Maestría en Farmacopolíticas

Acceso a medicamentos

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina

Alumno: Farmacéutica María Teresa Manzolido

Director: Dr. Manuel Rodolfo Limeres

Promoción: 2012

Buenos Aires, Agosto de 2014

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Agradecimientos

Dr. Manuel R. Limeres

Mg. Sonia Tarragona

Sr. Jorge A. Cassará

Lic. Martin Langsam

Lic. Julio César Vega

Prof. Laura Liparoti

A todos los encuestados y entrevistados por su excelente disposición y contribución a este trabajo.

Agradecimiento especial

A mis hijos, Alejandro y Guadalupe

Índice de contenidos

Acrónimos y siglas utilizadas	5
Índice de tablas, figuras, gráficos y cuadros	8
Resumen.....	10
Abstract	12
1. Introducción	14
2. El problema.	16
2.1. Formulación de la pregunta objeto de esta investigación.....	21
2.2. Objetivos.	21
3. Marco teórico.....	22
3.1. Enfermedades raras o poco frecuentes.	22
3.1.1. Epidemiología.....	24
3.1.2. Etiología.	25
3.1.3. Paradoja de rareza.	26
3.1.4. Características de las enfermedades raras o poco frecuentes.....	26
3.1.5. Las dificultades que surgen por sus características.....	28
3.2. Las enfermedades olvidadas o desatendidas.	30
3.2.1. Epidemiología.....	31
3.2.2. Características de las enfermedades olvidadas.....	33
3.2.3. Informes G-FINDER: el análisis y las tendencias de la inversión en I&D para enfermedades olvidadas a través de los años.	35
3.3. Investigación y desarrollo de medicamentos: I&D.....	48
3.3.1. La investigación, tipos.	48
3.3.2. El desarrollo.....	49
3.3.3. Proceso de I&D de un fármaco.....	51
3.3.4. Registro.....	55
3.3.5. Los estudios post-comercialización.	55
3.3.6. La investigación clínica en las enfermedades huérfanas.	59
3.3.7. El nivel de evidencia del paracaídas.....	61
3.4. Registros de pacientes.	62
3.5. Necesidad de incentivos.....	62
3.6. Las enfermedades poco frecuentes y las asociaciones civiles.....	65
3.6.1. Necesidad de aumentar la conciencia pública y de desarrollar una política pública apropiada.	66
3.6.2. El empoderamiento de los pacientes.....	69

3.6.3.	Listado de medicamentos para EPF.....	71
3.7.	Legislación en Argentina: antecedentes.....	71
3.7.1.	Uso compasivo de medicamentos y productos médicos.....	72
3.7.2.	Leyes provinciales y nacionales.....	75
3.7.3.	Creación de institutos.....	79
3.7.4.	La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).....	82
3.7.5.	Registro bajo condiciones especiales.....	82
3.8.	Definiciones teóricas.....	85
3.9.	Formulación de hipótesis.....	85
4.	Metodología.....	86
4.1.	Definición operacional de las variables y categorías.....	86
4.2.	Descripción del ámbito de estudio.....	86
4.3.	Tipo de estudio y diseño.....	86
4.4.	Cuestionario para la recolección de datos.....	87
4.5.	Población objetivo.....	87
4.5.1.	Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión.....	87
4.5.2.	Fuentes primarias.....	88
4.5.3.	Fuentes secundarias.....	88
4.5.4.	Plan de análisis de los resultados.....	89
5.	Desarrollo.....	90
5.1.	Medicamentos para enfermedades huérfanas en países de alta vigilancia sanitaria: Legislación.....	90
5.1.1.	Ley de medicamentos huérfanos en Estados Unidos.....	90
5.1.2.	Normas de la Comunidad Europea.....	95
5.1.3.	Enmienda a la Ley de asuntos farmacéuticos. Japón.....	99
5.1.4.	Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos. Australia.....	101
5.1.5.	Autorizaciones y reconocimiento regulatorio en los países que integran la Comunidad Europea.....	104
5.1.6.	Resultados de la legislación.....	107
5.1.7.	Base de datos regulatorios en USA y en la CE.....	109
5.1.8.	Mecanismos regulatorios implementados en los EE.UU. para el acceso rápido de medicamentos y sus resultados.....	110
5.1.9.	Mecanismos regulatorios implementados en los EE.UU. para la seguridad de los medicamentos.....	119
5.1.10.	La FDA y el apoyo a la innovación.....	121

5.1.11.	Impacto de la I&D en el desarrollo de nuevos fármacos.....	125
5.2.	Antecedentes normativos en países de América del Sur: Colombia, Perú, Chile y Ecuador.....	134
5.2.1.	Colombia	134
5.2.2.	Perú.....	135
5.2.3.	Chile	136
5.2.4.	Ecuador	139
5.3.	Las asociaciones civiles y su contribución a la resolución del problema en el mundo.....	144
5.3.1.	Participación en el área gubernamental.....	144
5.3.2.	Participación en la asistencia a los protocolos de las empresas farmacéuticas	145
5.3.3.	Compartir responsablemente diagnósticos y o tratamientos.	146
5.3.4.	La información desde las organizaciones hacia los pacientes.	148
5.3.5.	Empoderamiento de la sociedad civil.....	150
5.3.6.	La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS).....	157
5.3.7.	El Consejo de Alianzas Nacionales (CNA).....	158
5.3.8.	Las alianzas nacionales.....	159
5.3.9.	Consejo de Federaciones Europeas de Enfermedades Raras (CFE)	162
5.3.10.	Federación Europea.....	162
5.3.11.	Las Alianzas Internacionales y las asociaciones de pacientes: Consorcio Internacional de Investigación sobre Enfermedades Raras, IRDiRC.....	163
5.4.	Las Redes	168
5.4.1.	Orphanet.	170
5.4.2.	Los grupos de expertos de la UE y las redes.....	182
5.4.3.	La asistencia sanitaria transfronteriza y las redes.....	187
5.4.4.	Capacidades de diagnóstico y prevención. Red de sanidad electrónica.	190
5.4.5.	Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).....	192
5.5.	Las asociaciones de pacientes en la Argentina y su relación en el mundo.	198
5.5.1.	Las federaciones	201
5.5.2.	Las alianzas	206
5.6.	Los hallazgos en el trabajo de campo.....	208
5.6.1.	Respuestas al cuestionario administrado.....	208
5.6.2.	Entrevistas.....	220
6.	Conclusiones.....	229
7.	Consideraciones finales.....	234

8. Bibliografía.....	237
9. Anexos	243
9.1. Formulario de entrevista administrado a los referentes seleccionados:	243
9.2. Cuadro 12. Tabla comparativa de países que han implementado una política para medicamentos huérfanos.	246
9.3. Entrevistas con referentes y actores.....	247

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Acrónimos y siglas utilizadas

EPF / EPOF /UD: Enfermedades Poco Frecuentes

ES/SD: Enfermedades Serias

IE/IE: Incentivo Económico

IR/RI: Incentivo Regulatorio

IO/OI: Incentivo Operativo

IC/CI: Incentivo Comercial

MERCOSUR: Mercado Común del Sur

OMS /WHO: Organización Mundial de la Salud

I&D/ R&D: Investigación y Desarrollo

DNDI: Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

EE.UU. /USA: Estados Unidos

CE: Comunidad Europea

EURORDIS: Organización Europea de Enfermedades Raras

NORD: Organización Nacional para las Enfermedades Raras de los Estados Unidos de América

CORD: Organización de Canadá para las Enfermedades Raras

ONG: Organizaciones de la Sociedad Civil u Organizaciones No Gubernamentales

FADEPOF: Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

MSAL: Ministerio de Salud

ETD: Enfermedades Tropicales Desatendidas

NECT: Terapia con Nifurtimox y Eflornitina

MSF: Médicos Sin Fronteras

G-FINDER: Fondos Globales para la Innovación en Enfermedades Olvidadas.

IDC: Innovadores de países en desarrollo

PYMEs: Pequeñas Y Medianas Empresas

NIH: Instituto Nacional de Salud de EE.UU.

TDR: Programa especial de investigaciones y entrenamiento sobre enfermedades tropicales

ER: Enfermedades raras

PDPs: Asociaciones público –privado para el desarrollo de productos

DOD: Departamento de Defensa de EE.UU.

DFID: Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido

MRC: Consejo de Investigación Médica del Reino Unido

PIMB: Países de ingresos medios y bajos

Know How: Saber hacer

ICH: Congreso Internacional de Armonización

FDA: Food and Drug Administration. Denominación de la Agencia Reguladora de Productos para la Salud de los Estados Unidos

EMA: Agencia Europea del Medicamento

UE: Unión Europea

GMC: Grupo Mercado Común del Mercosur

SNR: Servicio Nacional de Rehabilitación

INAREPS: El Instituto Nacional de Rehabilitación Psicosfísica del Sur

HNP: El Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas

FQ: Fibrosis quística

ANLIS: La Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbran"

INMeT: El Instituto Nacional de Medicina Tropical

INC: Instituto Nacional del Cáncer

OPS: Organización Panamericana de la Salud

REM: Registro de Especialidades Medicinales

PMEEyS: Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad

CAEMe: Cámara Argentina de Especialidades Medicinales

CILFA: Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

COOPERALA: Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos
ODA: Ley de Medicamentos Huérfanos en EE.UU.
OOPD: Oficina para el Desarrollo de Productos Huérfanos dependiente del Departamento de Salud y Servicios Humanos de la FDA
COMP: Comité para medicamentos huérfanos
MHLW: Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón
PMDA: Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón
TGA: Administración de Bienes Terapéuticos. Denominación de la Agencia Reguladora de Australia.
DSEB: División de Evaluación y Seguridad de Medicamentos
PDUFA: Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos Recetados también conocida como Ley de Recuperación de Cuotas por Medicamentos Recetados
NEMs: Nuevas Entidades Moleculares
FDASIA: Ley de Seguridad e Innovación de la FDA
FAERS: Sistema de Información de Casos Adversos
NICE: Instituto de Excelencia Clínica del Reino Unido
MPS: Ministerio de la Protección Social .Colombia
CRES: Comisión de Regulación en Salud. Colombia
ECAT: Eventos Catastróficos y Accidentes de Tránsito. Colombia
FOSYGA: Fondo de Solidaridad y Garantía. Colombia
FISSAL: Fondo Intangible Solidario de Salud. Colombia
ISP: Instituto de Salud Pública de Chile.
FONASA: Fondo Nacional de Salud. Chile
ISAPRES: Instituciones de Salud Previsional. Chile
MSP: Ministerio de Salud Pública. Ecuador
ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ECDR: Conferencia Europea sobre enfermedades raras y productos huérfanos
EUCERD: Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea
CNA: Consejo de Alianzas Nacionales
CFE: Consejo de Federaciones Europeas de Enfermedades Raras
IRDiRC: Consorcio Internacional de Investigación sobre Enfermedades Raras
INSERM: Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica
ICD-10: Décima clasificación internacional de las enfermedades establecida por la Organización Mundial de la Salud
UniProtKB: Base de Conocimiento UniProt
OMIM: Herencia Mendeliana en el Hombre On Line
HGNC: Comité de Nomenclatura HUGO Gene
RD-TAG: Grupo Consultivo Temático sobre Enfermedades Raras
ORDO: Ontología de las Enfermedades Raras de Orphanet
EBI: Instituto Europeo de Bioinformática
GTER: Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras
ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias
INAHTA: Red Internacional de Instituciones de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RedETSa: Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias para las Américas
UCEETS: Unidad Coordinadora de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
CENETEC-SALUD: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Méjico
EUnetHTA: Red europea para la evaluación de tecnologías sanitarias
GEISER: Grupo de Enlace, investigación y soporte en enfermedades raras
FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras
ICORD: Conferencia Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos
EPIRARE: Plataforma Europea de Registros de Enfermedades Raras
ALIBER: Alianza Iberoamericana de Enfermedades Raras
CEI: Centros Especializados de Información
GLP: Buenas Prácticas de Laboratorio

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

IFP: Industria farmacéutica Privada

PP: Laboratorios de Producción Pública

IFP +PP: Alianza o asociación entre la Industria farmacéutica Privada y Laboratorios de Producción Pública

LAFEPE: Laboratorio Farmacéutico Estatal de Pernambuco. Brasil

MINCyT: Ministerio de Ciencia y Técnica

INTI: Instituto Nacional de Tecnología Industrial

CIPEIN: Centro de Investigación de Plagas e Insecticidas

CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

TICs: Tecnologías Informáticas de la Comunicación

UNASUR: Unión de Naciones Suramericanas

Índice de tablas, figuras, gráficos y cuadros

Tablas

Tabla 1. Prevalencia máxima de una enfermedad para cumplir con el criterio de ser considerada rara, en diferentes países.

Tabla 2. Jerarquía de los estudios clínicos adaptado de Akobeng 2005 y de US Agency for Health, Research and Quality.

Tabla 3. Principales Normativas internacionales sobre Medicamentos Huérfanos.

Tabla 4. Resumen en números de los datos proporcionados por Orphanet.

Figuras

Figura 1. Enfermedades provocadas por kinetoplástitos, ETD y otras enfermedades relacionadas con la pobreza.

Figura 2. Proceso de Investigación y Desarrollo.

Figura 3. Localización numérica de estudios clínicos en cada región del mundo.

Figura 4. Localización numérica de estudios clínicos en América del Sur.

Figura 5. Gastos en I&D durante el año 2012.

Figura 6. Distribución mundial de la investigación en enfermedades raras. Año 2008.

Figura 7. Mapa de los miembros de EURORDIS.

Figura 8. Nuevas terapias. Indicador de nuevos tratamientos autorizados.

Figura 9. Diagrama 200 nuevos tratamientos para el 2020.

Figura 10. Diagrama para el logro del desarrollo de instrumentos diagnósticos para la mayoría de las enfermedades raras para el 2020.

Figura 11. El Impacto de las enfermedades raras en Reino Unido y Estados Unidos.

Figura 12. Comunidad GEISER en América Latina

Gráficos

Gráfico 1. Total de fondos para el período 2007 a 2010 por tipo de financiador.

Gráfico 2. Financiación total por tipo de donante en el periodo 2007-2011.

Gráfico 3. Porcentaje de nuevos principios activos lanzados primero en el Mercado Mundial por EE.UU.

Gráfico 4. Supervivencia de cáncer infantil desde 1970.

Gráfico 5. Gastos en I&D en el período 1995 al 2012.

Gráfico 6. Número de proyectos con designación de fármaco huérfano en el período 1983 al 2011.

Gráfico 7. Enfermedades o trastornos de las que se ocupan las asociaciones.

Gráfico 8. Servicios de formación e información proporcionados por la asociación.

Gráfico 9. Recursos para promoción de la investigación y formación científica.

Gráfico 10. Actividades de divulgación.

Gráfico 11. Recursos jurídicos y económicos ofrecidos por la asociación.

Gráfico 12. Recursos terapéuticos ofrecidos por las asociaciones.

Gráfico 13. Incentivos

Gráfico 14. ¿Existen CEI sobre el uso de medicamentos para enfermedades huérfanas destinados al personal de salud?

Gráfico 15. ¿Existen CEI sobre el uso de medicamentos para enfermedades huérfanas destinados al paciente y su entorno inmediato?

Gráfico 16. Quien debe investigar, desarrollar y producir medicamentos huérfanos.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Gráfico 17. Legislación en la Argentina.

Gráfico 18. Empoderamiento: ¿es importante para el avance de una política pública?

Gráfico 19. Formación en equipo de salud respecto a enfermedades y medicamentos huérfanos: ¿se imparte?

Gráfico 20. Disponibilidad de medicamentos huérfanos.

Gráfico 21. Evolución porcentual de los estudios según tipo/naturaleza de producto.

Gráfico 22. Cantidad de centros en investigación clínica.

Gráfico 23. Inversión en millones de dólares.

Gráfico 24. Personal contratado en investigación clínica.

Cuadros

Cuadro 1. Proceso de investigación y desarrollo para una nueva droga.

Cuadro 2. Incentivos: Comparación de las políticas de cuatro países pioneros para el desarrollo de medicamentos huérfanos.

Cuadro 3. Legislación en América del sur: Comparación de las políticas de cinco países para el desarrollo de medicamentos huérfanos.

Cuadro 4. Actividades que esperan los pacientes desarrollen sus asociaciones.

Cuadro 5. Alianzas Nacionales de Enfermedades Raras en Europa.

Cuadro 6. Alianzas Nacionales de Enfermedades Raras fuera de Europa.

Cuadro 7. Ventajas de generar una Alianza Nacional.

Cuadro 8. Miembros de IRDiRC. País de origen.

Cuadro 9. Centros Especializados: requisitos para su calificación

Cuadro 10. Redes de Referencia: requisitos de una red.

Cuadro 11. Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Ventajas

Cuadro 12. Tabla comparativa de países que han implementado una política para medicamentos huérfanos

Cuadro 13. Legislación

Cuadro 14. Formación

Cuadro 15. Situación

Cuadro 16. Incentivos

Cuadro 17. Centros, guías, protocolos y asociaciones de pacientes

Cuadro 18. ¿Quién considera que debe...?

Resumen

Introducción: Existen en Argentina Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) y enfermedades frecuentes y graves denominadas Enfermedades Serias (ES) para las que no existen tratamientos adecuados. Los costos para poner el medicamento a disposición del paciente no se recuperan económicamente (orfandad), por lo cual la investigación, desarrollo y producción no tiene lugar a menos que se incentive su desarrollo.

Objetivos:

- Definir el marco de interés para el desarrollo, investigación, registro y elaboración de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de EPF y ES.
- Establecer como otros países avanzaron en una política pública específica y cuál ha sido la contribución de las asociaciones de pacientes.
- Conocer la posición de los diferentes actores del sector.
- Analizar si es posible el nuclear de manera física y/o virtual a los enfermos.
- Establecer líneas de acción.

Métodos: Evaluación cualitativa, descriptiva y exploratoria.

Las variables (incentivos) se categorizaron como: *económicas (IE)*, créditos fiscales, ayudas de investigación; *regulatorias (IR)*, simplificación del proceso de registro y autorización; *operativas (IO)*, destinadas al paciente y su entorno inmediato –nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas, generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos– y destinadas al equipo de salud y centros de salud –implementación de plataformas virtuales de información y capacitación, generación de guías/ protocolos de tratamiento y seguimiento; *comerciales (IC)*, exclusividad en el mercado por un período de tiempo, compras públicas y registro simultaneo en países del MERCOSUR.

Población: Entrevistas con referentes y actores claves.

Resultados: La totalidad de los entrevistados entiende necesario el crédito fiscal como incentivo económico (IE); los pertenecientes a empresas farmacéuticas suma la simplificación del proceso de registro y autorización (IR); muchos agregan el registro

simultáneo en países del MERCOSUR aunque hay quien lo define insuficiente y propone extender a países de América Latina y el Caribe (IC). Ocho de los 11 entrevistados suma como relevantes las ayudas de investigación (IE); compras públicas (IC) y la exclusividad en el mercado por un período de tiempo (IC) y consideran necesarias las variables operativas enunciadas (IO).

El 91% manifiesta que la legislación es insuficiente o está sin reglamentar y la mayoría afirma que es importante el empoderamiento de los pacientes para el avance de las políticas públicas en cuanto a EPF y ES.

Conclusiones: En el marco de una política pública para EPF y ES se hace necesario trabajar en el consenso con todos los actores y sectores.

La reglamentación de leyes, la disposición de nuevas normas; la generación de incentivos económicos, regulatorios y comerciales; la realización de un relevamiento epidemiológico y la generación de un listado de medicamentos huérfanos para la Argentina; la implementación de las estrategias operativas tales como las plataformas, los centros y las redes de referencia, la generación de guías y protocolos específicos, el desarrollo de las tecnologías de la comunicación; la inclusión y participación de pacientes y sus asociaciones; la profundización en la formación de grado y de posgrado del personal del equipo de salud, son todos instrumentos a utilizar para el desarrollo de una política pública en ese sentido.

Argentina se debería sumar, integrar y participar activamente en las actividades que realizan países con una política bien definida sobre enfermedades huérfanas y compartir y aportar su propia información.

Las EPF y ES son en sí un problema global que requieren de un abordaje global y colaborativo.

Palabras claves

Políticas públicas de salud. Acceso a medicamentos. Incentivos. Enfermedades poco frecuentes. Enfermedades serias.

Abstract

Introduction: There are Uncommon Diseases in Argentina (UD) and there are frequent and severe diseases called Serious Diseases (SD) for which there are not adequate treatments. The costs to bring drugs available for patients are not economically profitable (orphans), thus research, development and production do not take place unless its development is stimulated.

Objectives:

- To define the framework relevant to the development, research, registration and manufacturing of drugs for the diagnosis and /or treatment of UD and SD.
- To analyse how other countries moved ahead towards a specific public policy and what the contribution of patient associations has been.
- To know the position of the different actors in the sector.
- To analyse the possibility of the patients' nucleation either physically and / or virtually.
- To establish lines of action.

Methods: Qualitative, descriptive and exploratory evaluation. The variables (incentives) were categorized as follows: *economic (EI)*, tax credits, research grants; *regulatory (RI)*, simplifying the registration and licensing process; *operating (OI)*, intended for patients and their immediate environment –physical and or virtual nucleation of the patients in specialized centers for specific diseases, generation of virtual platforms for information and training in the use of these drugs– and intended for the health team and health centers – implementation of virtual platforms for information and training, generation of guidelines / protocols for treatment and monitoring; *commercial (CI)*, market exclusivity for a period of time, government purchases and MERCOSUR countries simultaneous registration.

Population: Interviews with qualified people and actors.

Results: All respondents consider tax credit necessary as an economic incentive (EI); those belonging to pharmaceutical companies believe that the simplification of the process of registration and authorization (RI) is also necessary; many add MERCOSUR countries

simultaneous registration although some consider that this is not enough and propose to extend it to Latin America and the Caribbean (CI). 8 out of 11 respondents add research grants (EI) among others as relevant; public purchase (CI) and market exclusivity for a period of time (CI) and they consider necessary the operating variables enunciated (OI).

91% claim insufficient or unregulated legislation; and the majority say it is important to empower patients to advance public policies regarding UD and SD.

Conclusions: In the context of public policy for UD and SD it is necessary to work on a consensus with all actors and sectors.

Law regulation and the provision of new norms; the generation of economic, regulatory and market incentives; the conducting of an epidemiological survey and the generation of a list of orphan drugs for Argentina; the implementation of operational strategies such as platforms, reference networks and reference centers, the generation of specific guidelines and protocols, the development of communication technologies; the inclusion and the participation of patients and their associations; the improvement in degree and post graduate degree training of health teams, are all tools used for the development of public policy in this regard.

Argentina should get involved, integrate and actively participate in the activities with those countries which have a well-defined policy on orphan diseases and it should share and contribute with its own information.

The UD and SD are inherently a global problem and they require a global and collaborative approach.

Key words

Public Health Policies. Drug Access. Incentives. Uncommon Diseases. Serious Diseases.

1. Introducción

Las denominadas enfermedades huérfanas agrupan a las enfermedades olvidadas o desatendidas consideradas serias y frecuentes, y a las enfermedades raras o poco frecuentes. Más allá de su prevalencia, estas enfermedades son graves, crónicas, debilitantes, amenazantes de vida y sumadas, afectan a una proporción elevada de la población por lo que constituyen un problema de salud pública¹.

Para muchas de ellas no existen políticas nacionales de salud específicas, se demoran los diagnósticos por la escasez de información y de especialistas, lo cual incrementa la vulnerabilidad del paciente y de su familia.

Frecuentemente no se las investiga y no tienen tratamiento. Los costos para investigar y poner el medicamento específico a disposición del paciente no son recuperables en términos económicos, por lo cual la investigación, el desarrollo y la producción de los medicamentos para tratar estas enfermedades no tendrá lugar a menos que se establezcan mecanismos de promoción y fomento para su desarrollo.

Definir los potenciales mecanismos o incentivos para la investigación, el desarrollo, el registro y la elaboración de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de estas enfermedades, constituye el eje fundamental de este trabajo metodológicamente cualitativo, descriptivo y exploratorio.

Para ello primeramente se exponen y se comparan los resultados obtenidos por países que implementaron una política de medicamentos caracterizados por su orfandad.

A continuación, se describe cómo contribuyen las asociaciones civiles a la resolución del problema en el mundo y cuál es su aporte en Argentina.

A través de un cuestionario predeterminado y de entrevistas a referentes en el tema de investigación, se define la posición de los diferentes actores del sector.

También se plantea y analiza la factibilidad de nuclear de manera física y/o virtual a los enfermos a través de centros de investigación especializados y dedicados a patologías específicas.

¹ La definición adoptada es elaboración propia y es el resultado del análisis de diversas definiciones publicadas.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Conocer las características del escenario local, definir los incentivos que interesen a la industria farmacéutica privada radicada en Argentina, establecer las líneas de acción que permitan la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos caracterizados por su orfandad, contribuirá para el desarrollo y avance de una política pública que facilite el acceso de la población a estos medicamentos.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

"La democracia tiene un método propio para la definición de políticas públicas. Las decisiones resultan de una adaptación negociada de intereses, de acuerdo con normas transparentes definidas en el espacio público. Las políticas no reflejan la supuesta omnisciencia de tecnócratas esclarecidos, sino que representan la depuración de intereses legítimos, un concierto de voluntades, entre ellas la del propio gobierno".

Fernando Enrique Cardoso

2. El problema.

Según la Organización Mundial de la Salud, existen más de 6000 condiciones clínicas de baja prevalencia, de las cuales el 80% son de origen genético, afectando prioritariamente a la población pediátrica (Organización Mundial de la Salud, 2004).

En su mayoría son enfermedades graves, amenazantes de la vida, crónicamente debilitantes e invalidantes causando importante sufrimiento para los pacientes y su entorno familiar.

Los trastornos más frecuentes asociados a estas enfermedades son el déficit motor en el 44% de los casos, trastornos estéticos y funcionales en el 37% y dolores crónicos en el 22% de los pacientes. Las necesidades básicas de salud de estas poblaciones no son satisfechas y en consecuencia se lesiona el derecho humano a un nivel de vida que le asegure la salud y el bienestar².

Estas enfermedades³ producen un impacto creciente en la salud pública y en la demanda de recursos sanitarios pues requieren de abordajes multidisciplinares tanto sanitarios, como socio-sanitarios, sociales y educativos (EURORDIS, 2005).

En la Argentina, la prevalencia en la población de estas enfermedades es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas, referida a la situación epidemiológica nacional y han sido denominadas como Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) (Ley Nacional 26.689, 2011).

Las enfermedades poco frecuentes o "raras" y "ultra raras" como se las denomina comúnmente en el mundo se caracterizan por su baja prevalencia o proporción y su heterogeneidad. Afectan tanto a niños como adultos. Como los pacientes son una minoría no

² <http://www.fundaciongeiser.org/2012/03/leyes-de-enfermedades-raras/>. Acceso abril de 2013.

³ Enfermedad: es una deficiencia de salud o una condición de funcionamiento anormal. Es una condición patológica de una parte, órgano o sistema de un organismo resultante de varias causas, tales como una infección, un defecto genético, o estrés medioambiental, y se caracteriza por un conjunto de signos identificables o síntomas.

hay conciencia pública, no presentan una prioridad en la salud pública y se realiza poca investigación. El mercado es tan limitado para cada enfermedad que la industria farmacéutica no encuentra atractiva la inversión en investigar y en desarrollar tratamientos para las mismas. Hay por tanto una necesidad de intervención.

Por otro lado, en la práctica médico-asistencial, se observan enfermedades frecuentes y graves, para las cuales no siempre existen recursos disponibles.

Estas han sido denominadas en nuestra legislación como Enfermedades Serias (ES) y comprenden a enfermedades crónicas, caracterizadas por ser debilitantes, o enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existen tratamientos disponibles efectivos. También se categorizan dentro de las ES a la aparición de una resistencia ampliada (refractariedad) con los agentes actualmente disponibles durante el tratamiento de una enfermedad (ANMAT, 2012).

En el mundo, estas ES están comprendidas dentro de las denominadas enfermedades olvidadas o desatendidas. Se caracterizan por su alta incidencia, se producen mayoritariamente en países en vías de desarrollo y, a pesar de afectar a millones de personas, su tratamiento puede ser costoso, ineficaz o inexistente.

Dentro de las ES, se encuentran las enfermedades tropicales infecciosas que afectan fundamentalmente a la población más pobre, tales como la Leishmaniasis, la enfermedad del sueño, la malaria, la enfermedad de Chagas entre otras, las que parecen haber caído en el olvido de la comunidad internacional o también la pandemia del VIH_SIDA o la tuberculosis todas con un impacto devastador en la población. El principal problema radica en la falta de voluntad o decisión política por parte de los gobiernos de países ricos o desarrollados como así también por parte de los países afectados (Udaondo de Soto, 2013).

Los millones de personas que sufren de enfermedades olvidadas son principalmente pobres y no generan un retorno económico suficiente que justifique una inversión de la industria farmacéutica en investigación y desarrollo (I&D) de nuevos medicamentos para estas enfermedades. Por lo tanto, esta situación es el resultado de la falta de políticas públicas para I&D de estos medicamentos por parte de los países en desarrollo, como así también por la falta de mercado provocada por el bajo interés económico que estos pacientes representan para la industria farmacéutica.

Existen además, enfermedades denominadas como "*extremadamente olvidadas*"⁴. En el caso de las primeras, es decir las enfermedades olvidadas, pueden afectar a algunos individuos en los países ricos, como pacientes con tuberculosis y personas que contraen malaria en viajes, para quienes la industria farmacéutica basada en la investigación tiene un interés secundario.

Por el contrario, en el caso de las extremadamente olvidadas como por ejemplo la enfermedad del sueño, el Chagas y la Leishmaniasis la situación es diferente. Estos pacientes son tan pobres que prácticamente no poseen ningún poder de compra, y ante ello se necesita de otra estrategia para lograr estimular los intereses de las empresas farmacéuticas.

La falta de acceso de la población a medicamentos que cubran las necesidades insatisfechas para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades poco frecuentes y/o serias, para las cuales no existen tratamientos eficaces, efectivos y seguros puede considerarse dentro del concepto de "*orfandad*" terapéutica.

Es decir un medicamento adquiere la calificación de huérfano, cuando se utiliza para el tratamiento de una enfermedad huérfana la cual puede ser poco frecuente en cuanto a su incidencia o puede ser frecuente con alta prevalencia pero olvidada o desatendida para su tratamiento, diagnóstico o prevención. Los gastos ocasionados para la investigación y desarrollo del medicamento específico, no se recuperan en términos económicos durante la comercialización.

En la década del 80, países desarrollados han generado un marco normativo y han instrumentado mecanismos para alentar a las empresas a desarrollar medicamentos para tratar enfermedades raras y enfermedades desatendidas que afectan a los llamados huérfanos de la salud.

Estados Unidos (EE.UU.) inició este proceso en 1983, Japón en 1985, Australia en 1997 y la Comunidad Europea (CE) en el año 2000 (Lavandeira, 2002)⁵.

Paralelamente, pacientes y familiares de estos pacientes, se han agrupado en el mundo en organizaciones no gubernamentales tales como la Organización Europea de Enfermedades

⁴ A partir de la Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas, DNDi (en inglés Drugs for Neglected Diseases Initiative) se diferencian las enfermedades olvidadas de las extremadamente olvidadas.

⁵ <http://www.rarediseases.org/search/rdblist.html>. Acceso a junio de 2013.

Raras (EURORDIS), la Organización Nacional para las Enfermedades Raras de los Estados Unidos de América (NORD), y la Organización de Canadá para las Enfermedades Raras (CORD), teniendo como objetivo mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades raras, mediante su defensa a nivel del territorio al cual pertenecen, ayudando a la investigación y al desarrollo de medicamentos, a las redes de grupos de pacientes, aumentando la concientización y otras acciones diseñadas para luchar contra el impacto de las enfermedades raras en las vidas de los pacientes y de sus familias.

EURORDIS tiene programas de formación y recursos que están diseñados para fortalecer la capacidad de los representantes de pacientes a participar en ensayos clínicos e implicarse en el desarrollo de medicamentos y procesos regulatorios en Europa. Este fenómeno se conoce como empoderamiento o "*empowerment*" en idioma inglés.

En nuestro país, el 29 de julio de 2011 fue promulgada la Ley 26.688 que declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médicos entendiendo los mismos como bienes sociales. Simultáneamente en julio de 2011, se logró la promulgación de la Ley Nacional 26.689 para el Cuidado de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes.

Hasta entonces, organizaciones de la sociedad civil u organizaciones no gubernamentales (ONGs) constituidas por padres o familiares de pacientes se agruparon en busca de soluciones. Algunas conocidas como la Fundación Geiser, Red de Amor y otras, agrupadas en federaciones como la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF) se organizaron a fin de difundir información, concientizar a la población, luchar para que se investiguen estas enfermedades y se alcance una política de salud específica.

Finalmente, el 7 de agosto de 2012 bajo el régimen de "*Bajo Condiciones Especiales*", y dentro del marco de la Ley Nacional 26.689, los medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las EPF y ES pueden ser inscriptos en el Registro de Especialidades Medicinales de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. La decisión tomada por el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) a través de la ANMAT, entró a regir a partir de la publicación de la Disposición 4622/12 en el Boletín Oficial.

Esta disposición forma parte e instrumenta una política pública y provee de un marco regulatorio al registro de medicamentos para EPF y para ES en la Argentina.

Existen condiciones que favorecen el desarrollo de esta política: un Ministerio de Ciencia y Técnica que apoya la I&D; tecnologías y recursos humanos desarrollados, escenarios bien institucionalizados para el intercambio político y un actor clave en este caso: la industria farmacéutica, que tiene horizontes temporales de largo plazo.

Conocer y determinar cuáles son las EPF y las ES en nuestro país, su incidencia y prevalencia, es una tarea que ha quedado bajo el ala del MSAL como autoridad de aplicación.

El desarrollo, registro y comercialización de medicamentos para estas enfermedades implica el cumplimiento de determinados requisitos que tanto laboratorios de producción pública como empresas farmacéuticas privadas deben de satisfacer.

Para las nuevas entidades terapéuticas el proceso de registro exige la realización de estudios o investigaciones pre clínicas y clínicas. Para el caso de EPF los estudios clínicos tropiezan con la dificultad de no alcanzar a una masa poblacional suficiente tal como se requiere para una enfermedad que afecta a grandes grupos poblacionales.

En el mundo, por primera vez y representando a unos 60 millones de personas que padecen enfermedades raras en Europa, Norteamérica y Canadá las respectivas organizaciones de pacientes, EURORDIS, NORD y CORD, han publicado una declaración conjunta sobre los principios comunes respecto a los Registros de Pacientes de Enfermedades Raras⁶. En 10 puntos clave reconocen que los registros constituyen los instrumentos claves para aumentar el conocimiento de las enfermedades raras, financiar la investigación clínica fundamental y epidemiológica y la vigilancia post comercialización de estos medicamentos.

Estos países, han aunado esfuerzos y dan eficiencia al sistema a través de la implementación de centros dedicados a las patologías específicas.

Sobre esta base de conocimiento la agencia europea del medicamento ha generado un interés comercial por el desarrollo en la industria farmacéutica, otorgando simultáneamente

⁶ <http://www.eurordis.org/es/news/eurordis-nord-cord-publican-una-declaracion-conjunta-sobre-los-10-principios-claves-de-los-regi>

el registro de nuevos productos en los 27 países que integran la comunidad⁷ y la exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo.

Por otro lado, EE.UU. ha generado en estos años, registros de enfermedades huérfanas, registros de drogas huérfanas y ha establecido el estímulo o incentivo al desarrollo de estos medicamentos que en general adopta las siguientes formas (Lavandeira, 2002) (Haffner, Whitley, & Moisés, 2002) (Seoane Vázquez, Rodríguez Monguió, Szeinbach, & Visaria, 2008):

- 1.- Económica, como créditos fiscales y ayudas de investigación
- 2.- Regulatoria, simplificando el proceso de registro y de autorización
- 3.- Comercial, otorgando la comercialización y exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo.

La regulación establecida en la CE y en los EE.UU. ha favorecido la designación, autorización y comercialización de medicamentos a la vez que impulsó la creación de nuevas compañías farmacéuticas y dinamizó las compañías existentes (Ministere de la Sante et de la Protection Sociale. Republique Francaise., 2005).

Es un hecho que la industria farmacéutica constituye una de las mayores fuentes de innovación en la puesta en el mercado de nuevos medicamentos. También es un hecho que las enfermedades caracterizadas por su orfandad son un problema político en el sentido más noble del término ya que tiene en cuenta las necesidades de los más débiles, los menos numerosos para el caso de las enfermedades poco frecuentes o bien los más desprotegidos para el caso de las enfermedades serias u olvidadas.

2.1. Formulación de la pregunta objeto de esta investigación.

¿Cuáles son los incentivos necesarios para que la industria farmacéutica radicada en la Argentina, investigue, desarrolle, registre y elabore medicamentos destinados al diagnóstico o tratamiento de enfermedades poco frecuentes y/o serias?

2.2. Objetivos.

Objetivo general:

⁷ http://www.clarin.com/sociedad/Aprueban-primeraterapiagenicaoccidental_0_806919366.HTML. Acceso a Junio de 2013.

Definir el marco de interés para la investigación, desarrollo, registro y elaboración de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y Enfermedades Serias en la Argentina.

Objetivos específicos:

- Describir y comparar cómo resolvieron otros países en el mundo, el desarrollo de medicamentos para Enfermedades Poco Frecuentes y Enfermedades Serias.
- Describir que actividades realizan las asociaciones civiles y su contribución a la resolución del problema en el mundo y en la Argentina.
- Conocer la posición de los diferentes actores del sector.
- Analizar la factibilidad de nuclear física y/o virtualmente a los enfermos a través de centros de investigación especializados y dedicados a patologías específicas.
- Establecer líneas de acción para el desarrollo de estos medicamentos.

3. Marco teórico.

Las enfermedades huérfanas agrupan a las enfermedades olvidadas o desatendidas o ES y a las enfermedades raras o EPF. Sumadas afectan a una proporción elevada de la población⁸ por lo que constituyen un problema de salud pública (Roselli & Rueda, 2011).

3.1. Enfermedades raras o poco frecuentes.

Una enfermedad rara es una enfermedad que aparece poco frecuentemente o raramente en la población (EURORDIS, 2005) Existen enfermedades que son raras y no revisten mayor gravedad por ello la denominación misma de enfermedad rara, se ha dedicado a aquellas enfermedades degenerativas, crónicas y progresivas, que constituyen un peligro para la vida y cuyo tratamiento debe ser continuo (Boy & Schramm, 2009) (Barrera, 2010).

Las legislaciones al definir las toman en cuenta su prevalencia, aunque todavía no hay un consenso establecido. En Suecia una enfermedad se considera rara si afecta a menos de 10 de cada 100.000 habitantes mientras en la CE el umbral es 5 veces más alto.

⁸ http://www.who.int/topics/tropical_diseases/qa/faq/es/index6.html

En Turquía se considera rara una enfermedad cuya prevalencia sea menor de 1 en 100.000 habitantes mientras que en Inglaterra ese umbral corresponde al de una enfermedad ultra rara.

Las definiciones varían según la legislación y esta disparidad de criterios crea dificultades para generar políticas públicas y para legislar sobre la protección de estos pacientes (Wiest, 2010) (EURORDIS, 2005).

Estados Unidos ofrece el status de huérfano a los fármacos y productos biológicos que se definen como destinados en el tratamiento seguro y eficaz, el diagnóstico o la prevención de las enfermedades raras que afectan a menos de 200.000 personas en los EE.UU. o que afectan a más de 200.000 personas pero que no se espera recuperar los costos de desarrollo y comercialización de un tratamiento⁹.

La CE define a la enfermedad huérfana como aquella cuya frecuencia es menor a 5 cada 10.000 habitantes y además éstas deben conllevar peligro de muerte o de invalidez crónica al paciente.

Otros países no usan la tasa de prevalencia en su definición de enfermedad rara sino el número total de personas con la enfermedad. Es el caso de Dinamarca que considera rara una enfermedad que afecte a menos de 500 daneses (Wiest, 2010). Para Japón el número es 50.000 y para Australia 2.000 (Lavandeira, 2002), cifras¹⁰ que se refieren a los tamaños de población de esos países variando entonces entre 1,1 a 4 cada 10.000 habitantes. Colombia en América del Sur ha adoptado el criterio de 1 cada 5.000 habitantes.

Por otro lado, la OMS propone una frecuencia de menos de 6,5 a 10 en 10.000, ver tabla 1 a continuación.

⁹ <http://www.fda.gov/orphan/grants/awarded.htm>. Acceso a junio de 2013.

¹⁰ <http://www.rarediseases.org/search/rdblist.html>. Acceso a Junio de 2013.

Tabla 1. Prevalencia máxima de una enfermedad para cumplir con el criterio de ser considerada rara, en diferentes países.

País	Prevalencias (x 100.000)	Fuente
Australia	11	Orphan Drug Program 1997
Colombia	20	Ley 1392 de 2010 (originalmente 50, luego modificado por Ley 1438 de 2011)
Estados Unidos	67	Orphan Drug Act 1983
Francia	50	Regulation EC n 141/2000
Holanda	50	Regulation EC n 141/2000
Inglaterra	2	National Commissioning Group para enfermedad "ultra rara"
Japón	40	Orphan Drug Act 1993
Noruega	10	Norwegian Directorate of Health
OMS	65	Organización Mundial de la Salud
Suecia	10	Swedish Natinal Board of Health and Welfare
Turquía	1	Ministry of Health
Unión Europea	50	Regulation EC n 141/2000

Fuente: Diego Roselli, Juan David Rueda, 2011. Op. Cit.

3.1.1. Epidemiología.

Según Orphanet¹¹, existen entre 6.000 a 7.000 enfermedades raras. NORD de los Estados Unidos (2011), reporta 7.000 enfermedades diferentes. Garro y Ferrendis, proponen un rango que va de 5.000 a 8.000 enfermedades raras (Wiest, 2010).

Para OMS, existen más de 6.000 condiciones clínicas de baja prevalencia (Organización Mundial de la Salud, 2004)¹².

EURORDIS (2005) estima que las enfermedades raras corresponden al 3% o 4% de todos los nacimientos y estima que semanalmente se identifican cinco nuevas enfermedades en el mundo.

¹¹ Portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos destinado a todo público con el objetivo de contribuir a mejorar el diagnóstico, el cuidado y el tratamiento de los pacientes con enfermedades raras.

¹² Extraído de Background Paper on Orphan Diseases "Desgraciadamente, los datos epidemiológicos que hay disponibles son inadecuados para la mayoría de las enfermedades raras y no se pueden dar detalles seguros sobre el número de pacientes con una específica enfermedad rara. En general la gente con una enfermedad rara no está registrada en la base de datos. Muchas enfermedades raras están resumidas como otros desórdenes endocrinos y metabólicos y en consecuencia, con pocas excepciones, es difícil registrar a la gente con una enfermedad rara, sobre una base nacional o internacional, y de una manera fiable y armonizada".

En general, las enfermedades raras tienen pronóstico desfavorable y son las responsables del 35% de las muertes en niños menores de un año y de una de cada diez muertes entre el primer año de vida y los 15 años de edad (Direcção-Geral da Saúde, Portugal 2008).

Se estima que entre el 6 y el 8% de la población mundial estaría afectada por estas enfermedades o sea más de 50 millones de personas en Europa, más de 63 millones en América y siguiendo esta relación alrededor de 3 millones de personas en Argentina referidas al 2013. (Ministere de la Sante et de la Protection Sociale. Republique Francaise., 2005)

Algunas enfermedades afectan en cada país a miles de personas, otras a centenares y algunas afectan apenas a docenas de personas.

A modo de ejemplo, en el año 2004 y conforme al informe del Plan Nacional Francés para Enfermedades Raras¹³ del 20 de Noviembre de ese mismo año, padecían en Francia unas:

- 15.000 personas Drepanocitosis
- 8.000 personas Esclerosis Lateral Amiotrófica
- 5.000 a 6.000 personas Fibrosis Quística
- 5.000 personas Distrofia Muscular de Duchenne
- 400 a 500 Leucodistrofia
- Algunas personas Progeria o envejecimiento precoz estimándose menos de 100 casos en el mundo.

3.1.2. Etiología.

El 80% de las enfermedades raras o poco frecuentes tienen orígenes genéticos identificados, implicando uno o varios genes o anormalidades cromosómicas.

Pueden ser heredadas o derivadas de mutación de novo gen o de una anormalidad cromosómica. Tienen que ver con el 3% y 4% de los nacimientos.

Otras, son causadas por infecciones (bacteriales o víricas), o alergias, o se deben a causas degenerativas, prolíficas o teratogénicas (productos químicos, radiaciones, etc.).

Algunas enfermedades raras son también producidas por una combinación de factores genéticos y medioambientales. Pero para la mayoría de las enfermedades poco frecuentes los mecanismos etiológicos son todavía desconocidos debido a la falta de investigación para encontrar la fisiopatología de la enfermedad (EURORDIS, 2005).

¹³ Disponible en http://www.eurordis.org/IMG/pdf/SN_plan_nacional_frances__enfermedades_raras.pdf.

3.1.3. Paradoja de rareza.

Estadísticamente, todos y cada uno de nosotros es un portador de 6 a 8 anormalidades genéticas que son aunque no siempre, recesivos en su transmisión. Estas anormalidades generalmente no tienen consecuencias, pero si dos individuos portadores de la misma anormalidad genética tienen hijos, estos pueden verse afectados.

Esto significa que aunque las enfermedades puedan ser poco frecuentes, las personas portadoras de enfermedades raras son muchas.

Por lo tanto *"no es raro tener una enfermedad rara"*.

3.1.4. Características de las enfermedades raras o poco frecuentes.

Diversidad

Desde la perspectiva médica, las enfermedades raras o poco frecuentes están caracterizadas por el gran número y amplia diversidad de desórdenes y síntomas, que varían no solo de enfermedad a enfermedad, sino también dentro de la misma enfermedad. Muchas minusvalías pueden coexistir en una persona determinada.

La misma condición puede tener manifestaciones clínicas muy diferentes de una persona afectada a otra y para muchos desórdenes hay una gran diversidad de subtipos de la misma enfermedad.

Mientras que muchas enfermedades causan síntomas en la niñez, es posible que los síntomas no se traduzcan durante años en un diagnóstico de EPF específica (EURORDIS, 2005). Condiciones relativamente comunes pueden ocultar enfermedades poco frecuentes subyacentes, por ejemplo el autismo (en el Síndrome de Rett, Usher síndrome tipo II, Gigantismo Cerebral Sotos, Frágil X, Angelman, Fenilcetonuria Adulta, Sanfilippo) o Epilepsia (síndrome de Shokeir, Síndrome Feigenbaum Bergeron Richardson, Síndrome de Kohlschutter Tonz, síndrome de Dravet).

Para muchas condiciones descritas en el pasado como clínicas tales como deficiencia mental, parálisis cerebral, autismo o psicosis, ahora se sospecha o se ha descrito un origen genético. De hecho, una enfermedad rara puede estar enmascarada por una multitud de otras condiciones, lo que puede conducir a un diagnóstico equivocado (EURORDIS, 2005).

Se diferencian ampliamente en términos de gravedad, pero en general la esperanza de vida de los pacientes se reduce significativamente.

El impacto sobre la esperanza de vida varía mucho de una enfermedad a otra. Estas pueden:

- Causar la muerte al nacer
- Ser degenerativas o amenazantes de vida
- Ser compatibles con una vida normal si son diagnosticadas a tiempo y tratadas adecuadamente.

Heterogeneidad

Los síntomas de muchas enfermedades raras aparecen en el parto o en la niñez, se incluyen entre ellas Atrofia Muscular Espinal Infantil, Neurofibromatosis, Osteogénesis imperfecta, síndrome de Rett y la mayoría de las enfermedades metabólicas, tales como Hurler, Hunter, Sanfilippo, Mucopolisidosis Tipo II, enfermedades Krabbe, Condrodisplasia.

En algunos casos los primeros síntomas de la enfermedad pueden tener lugar en la niñez tal como la Neurofibromatosis, pero esto no impide que síntomas más severos aparezcan en un periodo posterior de la vida.

Otras enfermedades poco frecuentes son específicas de la edad adulta, tales como la enfermedad de Huntington, Ataxias Espinocerebelares, enfermedad de los dientes Charcot-Marie, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Sarcoma de Kaposi y cáncer de tiroides.

Características comunes

A pesar de la gran diversidad que caracteriza a las enfermedades raras o poco frecuentes, estas tienen características comunes de gran importancia.

Éstas son:

- Enfermedades graves o muy graves, crónicas, a menudo degenerativas y que ponen en peligro la vida
- El comienzo de la enfermedad tiene lugar en la niñez para el 50% de los casos
- Incapacidad: la calidad de vida de los pacientes está a veces comprometida por la falta o pérdida de autonomía
- Muy dolorosa en términos de carga psicosocial: el sufrimiento de los pacientes y de sus familias se agrava por la desesperación psicológica, la falta de esperanza terapéutica, y la ausencia de ayuda práctica para la vida diaria
- Incurables, por lo general sin tratamiento efectivo. En algunos casos, se pueden tratar los síntomas para mejorar la calidad de vida y las esperanzas de vida

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Difíciles de tratar: las familias encuentran enormes dificultades para encontrar el tratamiento adecuado
- Afectan a los pacientes en sus capacidades físicas, habilidades mentales y en sus calidades sensoriales y de comportamiento.

3.1.5. Las dificultades que surgen por sus características

El diagnóstico

Según EURORDIS (2005), el diagnóstico generalmente se logra después de meses o años habiéndose tratado al paciente de otra enfermedad más común.

Frecuentemente se tratan y reconocen algunos síntomas.

La falta de conocimiento pone a menudo en riesgo la vida de los pacientes, genera retrasos inútiles, consultas médicas múltiples y prescripciones de medicamentos y tratamientos inadecuados e incluso perjudiciales¹⁴.

Las consecuencias del retraso en el diagnóstico pueden provocar:

- Otros niños nacidos con la misma enfermedad
- Conducta inapropiada
- Ayuda inadecuada de los miembros de la familia o su entorno
- Empeoramiento clínico de la salud, tanto intelectual como psicológico y físico que pueden conducir incluso a la muerte
- Pérdida de confianza en el sistema sanitario
- Recursos económicos mal utilizados.

Falta de información

Sobre la enfermedad, sobre dónde obtener ayuda incluyendo la falta de referencia para el acceso a profesionales calificados.

¹⁴ Un estudio realizado por Eurordis (Eurordis Care 2) centrado en los retrasos de diagnóstico ha revelado que para el síndrome de Ehlers Danlos, 1 de cada 4 pacientes esperó más de 30 años antes de que se le administrara el tratamiento correcto. El 40% de los pacientes que participaron en el estudio recibieron un diagnóstico incorrecto antes de llegar al correcto. Entre ellos 1 de cada 6 sufrieron un tratamiento quirúrgico basado en el diagnóstico erróneo y 1 de cada 10 recibió tratamiento psicológico basado también en el diagnóstico incorrecto.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Esto se intensifica aún más en la etapa previa al diagnóstico. Los enfermos y sus familiares encuentran dificultades para obtener información y orientarse dentro del sistema de atención sanitaria.

Por otro lado sucede que información destinada a los profesionales muchas veces está dispersa y poco accesible en un contexto en el cual el conocimiento evoluciona rápidamente.

Falta de conocimiento científico

Su falta origina dificultades para desarrollar las herramientas terapéuticas, para definir la estrategia de tratamiento sean estos medicamentos, productos médicos ó procedimientos médicos apropiados.

La disponibilidad de información validada, que sea pertinente y de fácil acceso es esencial para la atención de los pacientes.

Consecuencias sociales

La familia de un paciente con una EPF independientemente de su edad, sean niños o adultos se ve afectada y llega a ser marginada psicológicamente, socialmente, culturalmente además de ser económicamente vulnerable.

Modifica la vida en el colegio, afecta al trabajo, el tiempo de ocio, la vida relacional y afectiva de amigos y la de la misma familia. En muchos casos causa ruptura en la unión de los padres.

Puede conducir a la estigmatización, aislamiento, exclusión de la comunidad social, discriminación en la suscripción de seguros de vida, seguros de viaje o suscripción de hipotecas y a menudo lesiona y reduce las oportunidades laborales o profesionales.

Falta de apropiada calidad del cuidado de la salud

Los pacientes pueden vivir varios años sin la atención médica competente incluyendo intervenciones de rehabilitación. No logran recibir del sistema sanitario los beneficios de la combinación de diferentes áreas técnicas tales como fisioterapeuta, nutricionistas, psicólogo entre otras.

Muchas veces permanecen excluidos del sistema de cuidados sanitarios incluso después de haber obtenido el diagnóstico correcto.

La percepción de los pacientes sobre la calidad de su vida está ligada más a la calidad del cuidado que se suministra que a la gravedad misma de su enfermedad o al grado de las discapacidades asociadas. El limitado nivel de conocimientos de la comunidad médica, la cobertura proporcionada por el sistema de salud es generalmente poco apropiado.

Se suma a esto, la falta muchas veces de tratamiento efectivo debido a la escasez de investigación como al hecho de que la elaboración de medicamentos para una población pequeña no es comercialmente viable sin incentivos económicos.

Alto costo de los pocos medicamentos existentes y del cuidado

El gasto de la enfermedad, considerando los recursos humanos, los recursos técnicos, sumado a la falta de beneficios sociales y reembolsos, causa un empobrecimiento de la familia y aumenta la desigualdad de acceso al cuidado para los pacientes de enfermedades raras o poco frecuentes.

Desigualdad en la disponibilidad de tratamiento y cuidado

Los tratamientos innovadores están desigualmente disponibles a causa de retrasos en la determinación del precio y/o en la decisión de reintegro. Los médicos tratantes no tienen experiencia, hay ausencia de recomendaciones sobre tratamientos consensuados. No hay médicos suficientes implicados en las pruebas clínicas de enfermedades raras.

En la mayoría de los casos los gastos son soportados por los familiares generando esto además una desigualdad adicional entre pacientes ricos y pacientes pobres.

Mala comunicación del diagnóstico

El diagnóstico de una enfermedad rara constituye un golpe para la vida del paciente y su entorno. El 50% de los pacientes ha sufrido malas o inaceptables condiciones de revelación del diagnóstico. Frecuentemente los pacientes refieren la manera insensible y de mala información con la cual los expertos sanitarios lo comunican.

3.2. Las enfermedades olvidadas o desatendidas.

Paradójicamente, las enfermedades olvidadas o desatendidas engloban algunas de las patologías que más defunciones producen en el mundo.

Comprenden a las enfermedades relacionadas con la pobreza, a las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) y a enfermedades provocadas por kinetoplástidos.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Dentro de estas se incluyen a la Malaria, Leishmaniasis, Enfermedad de Chagas, Tripanosomiasis Africana (Enfermedad del sueño), Esquistosomiasis, Fasciolosis, Filariasis Linfática, Oncocercosis, Dracunculosis (la Enfermedad del Gusano de Guinea), Helmintiasis transmitidas por el suelo, Tuberculosis, Lepra, Úlcera de Buruli, Tracoma, Cólera, Dengue y SIDA (ver Figura 1).

Los tratamientos para estas enfermedades son inexistentes o cuando existen, resultan insatisfactorios debido a su toxicidad, problemas de administración o resistencias.

En nuestro país y conforme a la regulación se las comprende dentro de las ES.

3.2.1. Epidemiología.

Las enfermedades olvidadas causan 35.000 muertes diariamente, principalmente en países poco desarrollados¹⁵.

Según la OMS¹⁶, 1.000 millones de personas en el mundo es decir una de cada siete, es afectada por ETD. Las estimaciones de su carga total, comparada con la de VIH/Sida, malaria y tuberculosis, permite ubicarlas como un problema importante en el panorama mundial.

Las ETD son un grupo de 17 infecciones bacterianas, parasitarias y virales transmitidas por vectores, que afectan a personas de escasos recursos produciendo grandes pérdidas a nivel físico, médico y económico en quienes las padecen. Son las infecciones más comunes entre las personas que viven con menos de dos dólares al día y se estima que causan la muerte de 534.000 personas cada año (Hotez, 2006).

Algunas de ellas están recibiendo más apoyo internacional, pero en el caso de la Enfermedad del sueño, el Chagas y el Kala azar son necesarios mayores esfuerzos.

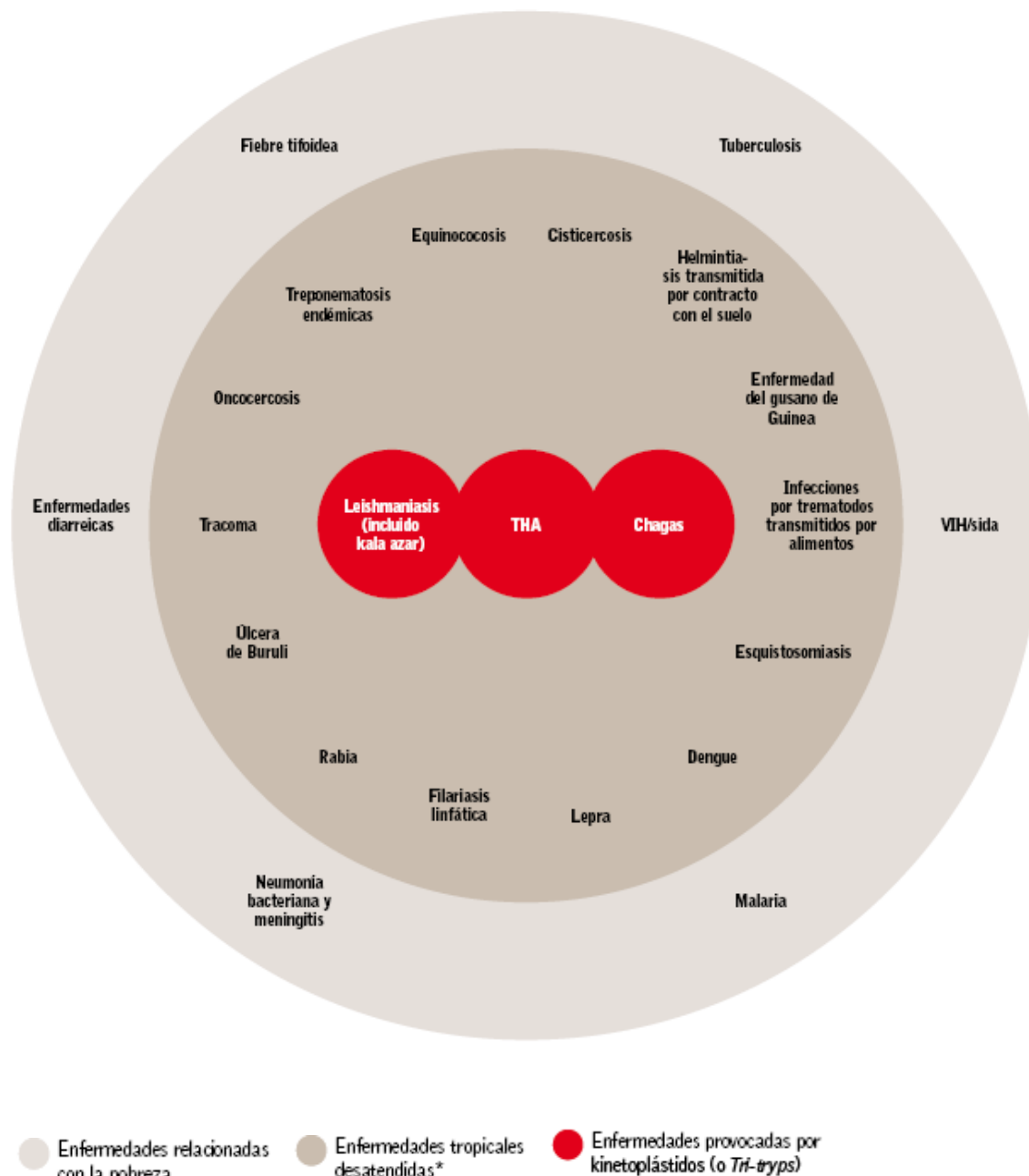
Estas tres son provocadas por unos parásitos del grupo de los kinetoplástidos y se las conoce también como Tri-tryps. Son enfermedades de riesgo mortal que afectan a miles de personas en cuatro continentes.

¹⁵ Real Academia Nacional de Farmacia. Ministerio de Educación. Gobierno de España.

¹⁶ Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/58/es/>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Figura 1. Enfermedades provocadas por kinetoplástitos, ETD y otras enfermedades relacionadas con la pobreza.



*Basado en la lista de las ETD elaborada por la OMS

Fuente: Médicos sin fronteras. Contra el Olvido. Informe 2012. Op. Cit.

Para Médicos sin Fronteras, la Leishmaniasis visceral causa la muerte de 50.000 personas al año (Médicos Sin Fronteras, 2012). La OMS informa que se producen cada año 1,3 millones de nuevos casos y entre 20.000 y 30.000 defunciones (Organización Mundial de la Salud, 2014).

En la Argentina una investigación (Gould, 2013) muestra un total de 103 casos distribuidos en cuatro provincias, siendo Misiones la de mayor casuística con un total de 80 casos en 15 localidades, desde mayo 2006 hasta julio de 2012. Los niños de 0 a 15 años de edad son el grupo con mayor incidencia.

En el caso de la Enfermedad del Sueño es difícil precisar la mortalidad asociada. Los 7.139 casos registrados en 2010 en el mundo constituyen un reflejo parcial de la carga de la enfermedad ya que existen miles de casos sin diagnosticar ni tratar y que por consiguiente sufren un alto riesgo de muerte.

La enfermedad de Chagas se estima afecta entre 8 y 10 millones de personas en todo el mundo y produce la muerte de 12.500 personas cada año constituyéndose en el parásito que más muertes se cobra en América Latina.

En Argentina, se estima que al menos un millón y medio de personas tienen Chagas (Organización Panamericana de la Salud, 2006), lo que representa el 4% de la población total del país. Esta cifra se calcula a partir de los datos obtenidos en bancos de sangre y embarazadas y si bien no refleja de forma completa la magnitud del problema, es la aproximación más representativa con la que se cuenta hasta el momento para caracterizar la situación en el país.

La cantidad de niños menores de 15 años con Chagas se estima en 306.000, un 3,4% de la población total del grupo.

Argentina es el tercer país en el mundo con prevalencia serológica de Chagas, después de Bolivia (18%) y Paraguay (9,2%) (Ministerio de Salud de la Nación, 2007)

3.2.2. Características de las enfermedades olvidadas.

Tres características tipifican estas enfermedades:

- Afectan de forma desproporcionada a los países pobres
- No existen adecuados productos para su tratamiento y prevención
- No hay un mercado suficientemente atractivo para atraer la inversión privada bajo el modelo tradicional de patentes y propiedad intelectual.

Estas enfermedades son endémicas en países cuya población se encuentra en contextos de exclusión social y económica.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Tienden a concentrarse en zonas geográficas delimitadas y en grupos específicos. Muchas afectan a zonas rurales donde los sistemas de salud son precarios. En otros casos, la inestabilidad política del país dificulta la vigilancia y el manejo de la enfermedad.

Los movimientos migratorios de población -, contribuyen al incremento de la incidencia de estas enfermedades.

En consecuencia, los entornos aislados o inseguros en los que viven las poblaciones afectadas hacen difícil el acceso para los trabajadores sanitarios con lo cual la detección de casos es a menudo incompleto, la vigilancia epidemiológica insuficiente y el seguimiento limitado.

Falta de tratamientos adecuados y prevención

Las herramientas de diagnóstico y tratamiento son muy limitadas, a veces obsoletas o requieren de personal especializado y con fuerte apoyo logístico.

Un ejemplo lo constituye la enfermedad del sueño. Para su diagnóstico se requiere realizar una punción lumbar a efectos de obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo de la espina dorsal.

Esta maniobra es compleja, dolorosa y requiere de una estructura generalmente no disponible en zonas remotas¹⁷.

Se necesitan entonces, nuevas pruebas diagnósticas más simples y seguras.

Los tratamientos para estas enfermedades desatendidas son inexistentes es decir no existe un tratamiento específico, o aquellos que realmente existen son demasiados caros, o insatisfactorios debido a su toxicidad, o tienen problemas de administración o resistencias.

Tomando como ejemplo nuevamente la enfermedad del sueño, hasta hace poco tiempo era tratada con Melarsoprol, un derivado del arsénico sintetizado hace 65 años (en el 1949) tanto para infecciones por *Trypanosoma brucei gambiense* como por *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Debido a su insolubilidad la administración es extremadamente dolorosa y es tan tóxico que causa la muerte de uno de cada 20 pacientes tratados, es decir del 5%. Se suma la creciente

¹⁷ Otros ejemplos lo constituyen la enfermedad de Chagas ya que no existen indicadores de curación que permita comprobar la ausencia de infección al terminar el tratamiento.

resistencia del parásito a la droga (en algunas regiones de África 25 a 30% de los pacientes son resistentes).

Afortunadamente, hoy en día existe una terapia combinada con Nifurtimox y Eflornitina (NECT) la cual es más segura y de menor duración aunque requiere de 8 días de infusiones intravenosas en régimen hospitalario.

Mercado económicamente poco atractivo

Estas patologías son olvidadas por la investigación, por la falta de mercado en términos económicos que justifique la inversión de la industria farmacéutica y por la falta de políticas específicas para amortiguar este problema.

La investigación y desarrollo de nuevas pruebas y tratamientos farmacológicos está absolutamente condicionada por las leyes del mercado, por las patentes y, en consecuencia, no contemplan las necesidades en salud pública de los países en desarrollo.

El desarrollo de nuevos medicamentos para estas enfermedades es uno de los requisitos claves para su abordaje aunque, la inversión en este campo es mínima.

Según un estudio de Médicos Sin Fronteras (MSF) y la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi), solo 18 de los 1.556 nuevos medicamentos desarrollados entre 1975 y 2004 iban destinados a tratar enfermedades tropicales (Chirac & Torreele, 2006).

3.2.3. Informes G-FINDER: el análisis y las tendencias de la inversión en I&D para enfermedades olvidadas a través de los años.

El informe G-FINDER¹⁸ (Global Funding of Innovation for Neglected Diseases), es un documento que describe a los más preocupados por investigar en el campo de las enfermedades olvidadas. Ofrece un ranking de países, entidades y sectores financiadores identificando cuáles son las enfermedades que reciben más fondos de cooperación internacional.

¹⁸ G-FINDER, está conducido por un grupo independiente de investigación y financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Según el primer informe (Policy Cures. G-FINDER, 2008) en el año 2007 se invirtieron en investigación y desarrollo poco más de 2.500 millones de dólares.

Tres patologías, el VIH/SIDA, la malaria y la tuberculosis, se llevaron casi el 80% de las inversiones. Las más olvidadas entre las olvidadas fueron la úlcera de Buruli, el tracoma y las fiebres reumáticas¹⁹.

El sector público²⁰ es el que más dedicó a la investigación en este campo aportando el 69% de las inversiones.

En segundo lugar se situaron las organizaciones sin fines de lucro y en tercer lugar, las compañías farmacéuticas, que aunque sólo aportaron el 9,1% de los fondos, fueron el tercer sector más involucrado siendo esto un dato de relevancia al 2007.

Este primer informe conocido como *"Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: ¿Cuánto estamos realmente gastando?"* fue publicado recién en febrero de 2009 por The George Institute for International Health²¹ y fue realizado por su División de Políticas de Salud.

Ese mismo año, es publicado el segundo informe G-FINDER 2009: *"Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: nuevos tiempos, nuevas tendencias"*.

En este segundo estudio se buscó una imagen más precisa de la inversión mundial en I&D para productos para enfermedades olvidadas expandiendo la encuesta a un nuevo país innovador, la India (Innovative Developing Country, IDC)²² además de pequeñas y medianas empresas farmacéuticas (PYMEs) y empresas especializadas en biotecnología.

¹⁹ Javier Guzmán, uno de los autores del informe, explica que esto tiene una consecuencia: "Si la inversión anual es de 1,67 millones de dólares y el costo de desarrollo de una vacuna es de entre 200 y 500 millones de dólares, está claro que jamás existirá una vacuna para la fiebre reumática, que causó 280.000 muertes en 2004".

²⁰ Gobiernos y organizaciones para la cooperación y el desarrollo como por ejemplo la Agencia española de Cooperación (AECI).

²¹ Reconocido internacionalmente como un cuerpo de investigación en salud. El Instituto está asociado con la universidad de Sydney (NSW, Australia) y colabora con otras instituciones de investigación y con las autoridades políticas y centros clínicos de todo el mundo. El instituto tiene otros centros en Sydney, Beijing, Hyderabad y Londres.

²² Brasil, India y Sudáfrica como países IDC.

La encuesta reveló un aumento global del 15,5% de la financiación con respecto al 2007, aunque tres cuartas partes de este aumento se debió a la expansión de la encuesta al incluir los datos de los nuevos países y participantes.

Países desarrollados, países innovadores y pequeñas empresas redujeron sus aportes. Sin embargo se produjo una mayor participación de la industria en el 2008 siendo esta el tercer mayor inversor mundial después del Instituto Nacional de Salud (NIH) en Estados Unidos (fondos públicos) y la Fundación Bill & Melina Gates (fondos filantrópicos).

A partir de 2010, Policy Cures²³ publica regular y anualmente la encuesta G-FINDER sobre la inversión global en I&D de nuevos productos farmacéuticos para enfermedades desatendidas, e identifica las tendencias y patrones de los datos globales obtenidos a lo largo de los años.

La encuesta cubre las siguientes áreas:

- 31 enfermedades desatendidas.
- 134 productos para dichas enfermedades, entre los que se encuentran medicinas, vacunas, diagnósticos, microbicidas y productos para control de vectores.
- Tecnologías de plataforma (tales como adyuvantes, tecnologías de entrega, plataformas de diagnóstico).
- Todo tipo de I&D relacionada con productos farmacéuticos, incluyendo la investigación básica, descubrimiento y desarrollo preclínico, desarrollo clínico, estudios de fase 4 y fármaco-vigilancia y estudios epidemiológicos de preparación para ensayos clínicos.

Permite a los proveedores mundiales de fondos tomar decisiones importantes de inversión. Esta información se encuentra disponible en los informes anuales donde se analizan los datos globales y proporciona además, acceso on-line a la base de datos.

²³ Policy Cures es un grupo independiente sin fines de lucro que proporciona la investigación, la información, las herramientas y el análisis estratégico para la toma de decisiones de los que participan en el desarrollo de nuevos fármacos para las enfermedades desatendidas Su atención se centra en proporcionar a los gobiernos, donantes y organizaciones de la sociedad civil, la información que necesitan para hacer óptima la política de I&D y las decisiones de financiamiento para las enfermedades del mundo en desarrollo. Los reportes anuales son publicados en su página web. Disponible en <http://www.policycures.org/news.html>. Acceso a mayo de 2014.

En febrero de 2011, es publicado el tercer informe (Policy Cures. G-FINDER, 2010) titulado *"Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: ¿La crisis financiera global está cambiando la I + D?"*²⁴.

Sobre la base de los últimos dos años, la encuesta se amplió a fin de captar una imagen más completa de la inversión mundial de I&D en enfermedades olvidadas, sumando organizaciones del sector privado en Brasil, la India y a los financiadores públicos en Ghana, Colombia y Tailandia.

En total 847 organizaciones fueron encuestadas en 2009 significando un aumento del 5% respecto a 2008.

El 100% de los financiadores más importantes, proporcionaron sus datos de 2009. Los financiadores de I&D que participaban año a año en la encuesta aumentaron su financiación en un 8,2%.

La financiación en enfermedades desatendidas en el año 2009 se extendió de manera más uniforme a todo el universo respecto de años anteriores. También resultó ser cada vez más dependiente de los financiadores públicos. Esta tendencia se asoció con un alejamiento de los fondos para el desarrollo de productos, incluyendo la disminución de la financiación por parte de las alianzas para el desarrollo de productos (PDP) y notándose un aumento de la inversión en la investigación básica.

La financiación en 2009 demostró estar menos concentrada que en los dos primeros años de la encuesta. Tres enfermedades VIH/SIDA con el 35,7% de la financiación global, la malaria con el 18,6% y la tuberculosis con el 17,6%, concentraron el 72% de los fondos destinados a enfermedades desatendidas, porcentaje inferior comparado con el 77% alcanzado en 2007. Las enfermedades diarreicas elevaron el 5,7%; el dengue el 5,2% y las infecciones por kinetoplastidos el 5,1% recibiendo cada una más del 5% de la financiación global comparado con la de los primeros tiempos.

²⁴ Las siguientes entidades colaboraron en el cotejo de datos: Bill & Melinda Gates Foundation, Wellcome Trust, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC), Brazilian Ministry of Health, Department of Science and Technology, UK Medical Research Council, Swedish Research Council, Dr Ole Olesen and Manuel Romaris of the European Commission, French National Agency for AIDS Research (ANRS), Canadian Institutes of Health Research (CIHR), London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), Institut Pasteur, Indian Council of Medical Research (ICMR), Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) y las asociaciones (público - privado) que desarrollan productos, Product Development Partnerships (PDPs).

La tuberculosis recibió el mayor aumento de la financiación en 2009, un 25,4% en comparación con 2008. Otros aumentos significativos se dirigieron hacia la malaria, un 8,5%; enfermedades diarreicas hasta el 33,2% y el dengue hasta 27,3% comparados con el 2008. La neumonía bacteriana y la inversión para meningitis disminuyeron un 18,0% lo cual se puede atribuir a la disponibilidad de vacuna eficaz, mientras que la financiación para el VIH disminuyó un 0,9%. En el caso de infecciones por salmonella la inversión se mantuvo esencialmente constante.

Sin embargo, varias enfermedades continuaron con insuficiente financiación como la lepra, la fiebre reumática, el tracoma y la úlcera de Buruli cada uno recibió menos de 11 millones de dólares representando esto el 0,3% de la inversión mundial en I&D.

Como en los dos últimos años de la encuesta, la responsabilidad de la financiación de I&D en enfermedades olvidadas estuvo en gran medida en los hombros de los financiadores públicos y filantrópicos: 87,1% de la financiación total.

El 66,5% de los fondos otorgados por los donantes públicos provino de los gobiernos de países altamente desarrollados, mientras que las organizaciones filantrópicas proporcionaron el 20,5%.

La inversión de la industria representó el 12,9% de la financiación global en I&D, de la cual el 82,2% procedían de compañías farmacéuticas multinacionales y el 17,8% restante fueron invertidos por las pequeñas empresas farmacéuticas y biotecnológicas (PYMEs).

Hubo un cambio notable hacia la financiación pública en 2009. Este aumento del 14%, fue en gran parte impulsado por cuatro organizaciones, que incrementaron colectivamente su financiación por algo más de 250 millones de dólares: el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), el Departamento de Defensa de EEUU. (DOD), el Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido (DFID) y el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC).

Por el contrario, hubo una disminución significativa de la financiación filantrópica global en 2009 (- 8,7%).

La industria farmacéutica incrementó la inversión en un 12,3%, lo que se debió exclusivamente a una mayor inversión de las multinacionales que compensaron la caída de la inversión de las PyMEs probablemente debido a la crisis financiera global.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Estos cambios se reflejaron en las enfermedades que vieron el mayor giro a la financiación pública, como helmintos y las infecciones por salmonela.

En diciembre de 2011 se publica el cuarto informe (Policy Cures. G-FINDER, 2011)²⁵, *"Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: ¿Está la innovación en peligro?"*.

Al igual que en años anteriores, la encuesta se amplió una vez más con el fin de construir una foto más completa de la inversión mundial en enfermedades olvidadas, con un mayor enfoque en países de ingresos bajos y medios (PIMB) y en grupos que habían proporcionado históricamente datos limitados como el de control de vectores. Participaron por primera vez de la encuesta financiadores públicos de seis PIMB tales como Argentina, Chile, México, Uganda, Nigeria y Malasia²⁶.

En total 240 organizaciones completaron la encuesta en 2010 significando un aumento del 10% respecto a 2009.

El informe revela que la inversión en el 2010 en I&D para enfermedades desatendidas fue de 3.063 millones de dólares mostrando una reducción de la inversión de 109,1 millones de dólares por parte de los participantes recurrentes de la encuesta. Esto lleva a pensar que el efecto de la crisis global en el 2010 fue evidente llevando a grandes recortes económicos por parte de los sectores tradicionalmente aportantes.

Las tres enfermedades mejor financiadas o del primer grupo fueron VIH/SIDA con el 35% de los fondos, tuberculosis con el 18,8% y malaria con el 17,9% sumando un 71,7% del total de los fondos para enfermedades desatendidas. Comparativamente con el año 2007. Estas mismas enfermedades tuvieron una disminución de la inversión ya que en el 2007 fue del 77%. Sin embargo esa diferencia que en números significan 82,5 millones de dólares se debió a la reducción general de los recursos económicos y no al aumento de fondos o re direccionamiento hacia otras enfermedades desatendidas.

²⁵ Las siguientes entidades colaboraron en el cotejo de datos: Wellcome Trust, European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), Bill & Melinda Gates Foundation, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC), London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (WHO/TDR), Indian Department of Biotechnology (DBT), European Commission, Indian Council of Medical Research (ICMR), UK Medical Research Council y las alianzas (público – privado) que desarrollan productos, Product Development Partnerships (PDPs).

²⁶ Low and Middle Income Countries, LMICs en inglés.

Entre las enfermedades del segundo grupo que recibieron entre el 1 y 6% de los fondos globales, el dengue y las enfermedades diarreicas (cada una de ellas), recibieron más del 5% de los fondos por segundo año consecutivo.

Las enfermedades del tercer grupo permanecieron con muy baja financiación y es así como la lepra, la úlcera de Buruli, el tracoma y la fiebre reumática recibieron menos de 10 millones de dólares cada una.

La I&D en neumonía y meningitis bacteriana obtuvieron el mayor aumento de fondos de 2010. Los financiadores proporcionaron 31,7 millones de dólares adicionales (aumento de 52,9%). También hubo un aumento significativo de fondos hacia la tuberculosis (5,5%). Sin embargo, estos aumentos no compensaron los enormes descensos en fondos para las enfermedades del grupo de los kinetopláctidos (reducción de 15,5 millones de dólares, -9,6%), las enfermedades diarreicas (reducción de 18,3 millones de dólares, -10,3%) y la malaria (reducción de 45,5 millones de dólares, -7,8%), aunque el recorte en esta última está asociado con la finalización del programa de desarrollo de la vacuna.

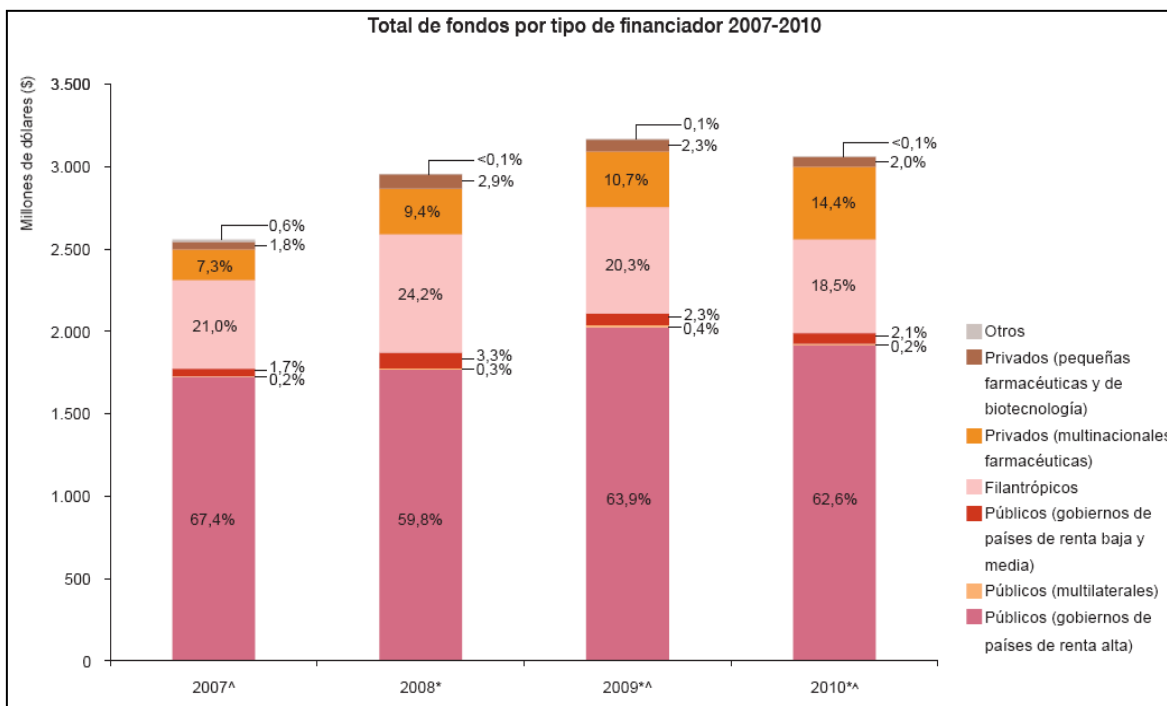
El efecto de la crisis financiera mundial se puso de manifiesto por primera vez en 2010, con grandes recortes presupuestarios en todos los sectores, excepto en la industria farmacéutica. El aumento significativo de la inversión de las empresas multinacionales farmacéuticas amortiguó el impacto de los recortes en la financiación pública y filantrópica. Esto se aprecia en el Gráfico 1.

Ocho de los doce principales gobiernos financiadores que representan el 93,1% del total de los fondos públicos, recortaron en 2010, los fondos en I&D para las enfermedades desatendidas.

El Reino Unido fue uno de los pocos países cuyos fondos públicos para enfermedades desatendidas aumentaron (14,9%). Este aumento fue especialmente significativo.

La mayoría de gobiernos recortó los fondos interanuales en 2010, incluyendo la Comisión Europea (-21,8%), Brasil, (-65,6%), Suecia (-43%), Holanda (-39,1%), Dinamarca (-49,7%), Francia (-15,6%), Canadá (-43,9%), España (-29,9%), Alemania (-12,5%) y Noruega (-20%).

Gráfico 1. Total de fondos para el período 2007 a 2010 por tipo de financiador.



Fuente: Informe G-FINDER 2011. Op. Cit

Los fondos filantrópicos también se vieron reducidos debido al recorte de fondos de la Fundación Gates relacionado en gran parte con el registro o desarrollo final de productos financiados por la Fundación.

La industria farmacéutica reflejó un aumento en la inversión anual de 2010, debido al aporte de corporaciones multinacionales quienes incrementaron sus inversiones en 114,7 millones de dólares o sea un 35,1%. Esto compensó totalmente la reducción del 50% de los fondos procedentes de pequeñas y medianas empresas farmacéuticas de países innovadores en vías de desarrollo (reducción en -49,9%). La inversión por parte de las pequeñas y medianas empresas farmacéuticas en los países industrializados se mantuvo estable (reducción de -0,9%).

La crisis económica global dejó su sello en 2010 por la notable reducción de la inversión en I&D para enfermedades desatendidas desde que comenzaron los sondeos de G-FINDER en 2007. Se produjeron cambios destacados en las pautas de inversión tales como:

- La inversión pública y la filantrópica descendieron de forma destacada.
- La industria aumentó sus aportes financieros de manera considerable.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Las enfermedades dependientes de inversores públicos y filantrópicos fueron las más afectadas, incluyendo el VIH/SIDA, la malaria, las enfermedades del grupo de los kinetoplástidos y las enfermedades diarreicas.
- Las enfermedades con considerables fondos provenientes de la industria (tuberculosis y dengue) tuvieron mayor protección.
- Los fondos de PDP descendieron de forma destacada por segundo año, con recortes de un amplio abanico de donantes que incluyen a muchas agencias gubernamentales.

Según declaraciones del doctor Mel Spigelman presidente de TB Alliance, una organización que trabaja por mejorar las condiciones de los enfermos de tuberculosis *"Ha habido enormes progresos y hoy tenemos en desarrollo más de 100 productos para tratar enfermedades que afectan principalmente a los países pobres. Sin embargo, en este tiempo de gran oportunidad, el apoyo de los gobiernos y de los donantes privados se ha evaporado. Estamos en un momento en el que la inversión en tecnología que salva vidas es crucial. Los recortes que refleja este informe pueden tener consecuencias desastrosas para la salud global"*²⁷.

La quinta encuesta (Policy cures. G-FINDER, 2012) *"Investigación y Desarrollo de las enfermedades desatendidas: Un examen quinquenal"*, fue publicada en diciembre del año 2012 y realiza un análisis de los últimos 5 años²⁸.

El informe, revela el incremento de los fondos financiadores desde el 2007 al 2009 momento en que el impacto de la crisis financiera mundial modifica esta tendencia haciendo que los fondos públicos y filantrópicos disminuyan a partir de entonces. Muestra como los fondos provenientes de las empresas farmacéuticas multinacionales se fueron incrementando notablemente.

²⁷ Informe Menos dinero. Ocho de los doce principales países donantes reducen su ayuda a la salud internacional. Publicado en El Mundo.es. Salud biociencia. Martes 13/12/11 Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/12/07/biociencia/1323284537.html>

²⁸ Organizaciones que colaboraron en la comparación y elaboración de los datos: Wellcome Trust, European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), Bill & Melinda Gates Foundation, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC), London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), The Institute Pasteur, European Commission, Australian Department of Industry, Innovation, Science, Research and Tertiary Education (DIISRTE)/Australian Research Council (ARC), all the product development partnerships (PDPs).

Es evidente, que el origen de los fondos, impactó directamente en el tipo de enfermedades que recibieron mayores aportes.

Enfermedades como tracoma, lepra, úlcera de Buruli y fiebre reumática permanecieron mal financiadas en todo el período, recibiendo colectivamente menos del 1% de la financiación mundial cada año.

Enfermedades como la malaria, la tuberculosis, el dengue, la neumonía bacteriana, la meningitis y las infecciones por helmintos vieron una fuerte tendencia al alza en la financiación a pesar de la crisis financiera global (por ejemplo, el dengue), debido al aumento de inversión de la industria.

Otras enfermedades, incluyendo el VIH/SIDA, las enfermedades diarreicas, kinetoplástidos y la fiebre reumática estuvieron en constante disminución debido a los recortes presupuestarios de los gobiernos, a la disminución de la financiación filantrópica (enfermedades diarreicas y kinetoplástidos) o el retiro de fondos de la industria (fiebre reumática).

Sin embargo, el sector público desempeña un papel clave en la I&D de las enfermedades olvidadas ya que sus aportes representan casi las dos terceras partes (el 64,0%) del financiamiento global, con la contribución del sector filantrópico (18,7%) casi igualado por las inversiones de la industria (17,2%) aunque la mayor parte de este incremento se ha debido a las grandes inversiones en una sola área referida al desarrollo de vacuna para el dengue cuyos ensayos se encuentran en la última etapa. Esto se aprecia en el Gráfico 2.

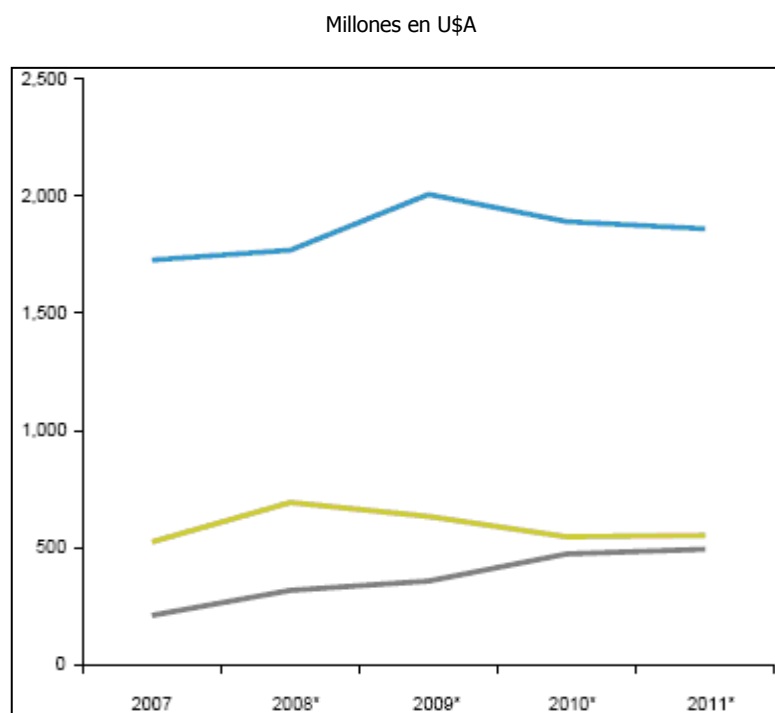
Otra tendencia que ha quedado expuesta en el quinto informe es el mantenimiento de los fondos para las alianzas dedicadas al desarrollo de productos o PDP. Si bien las mismas tuvieron un descenso de aportes desde las agencias públicas de ayuda este fue compensado por aportes de organismos públicos de ciencia y tecnología.

Las PDP sufrieron un importante descenso de aportes filantrópicos aun cuando la financiación filantrópica se desplazó más hacia el desarrollo de productos, con el 79,1% de sus fondos globales invertidos en el desarrollo de productos en el año 2011 en comparación con el 74,4% en el año 2007.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

La financiación proveniente de la industria farmacéutica tuvo como prioritarias 3 enfermedades: el dengue, la neumonía bacteriana y la meningitis. Particularmente en el período 2008 y 2011 el dengue a través las empresas farmacéuticas multinacionales.

Gráfico 2. Financiación total por tipo de donante en el periodo 2007-2011.



* Las cifras están ajustadas por la inflación y referidas a dólares de U\$A al 2007.

Ref: **Celeste**, Fondos Públicos - **Amarillo**, Fondos Filantrópicos - **Gris**, Fondos Privados

Fuente: Informe G-FINDER 2012 Disponible en: <http://www.policycures.org/news.html>

La quinta encuesta en su análisis de impacto global encuentra que (Policy cures. G-FINDER, 2012):

- La crisis financiera mundial no ha tenido un impacto dramático sobre la I&D de enfermedades olvidadas debido al financiamiento público y a la compensación de la disminución desde el sector filantrópico por el aumento de la financiación desde la industria.
- Ha habido un cambio moderado hacia enfermedades semi-comerciales como el dengue, la tuberculosis, la neumonía bacteriana y la meningitis.
- Los diferentes patrones de inversión de los sectores pueden afectar el tipo de investigación que se financia. Respecto a las enfermedades con alto financiamiento esto no sería un

problema, pero si una enfermedad tiene escasa financiación y un enfoque disminuido en el desarrollo de productos, los resultados probablemente serán pobres.

- Las alianzas para el desarrollo de productos, PDP parecen estar diversificando sus fuentes de financiamiento debido a los nuevos aportes de las agencias de ciencia y tecnología. Sin embargo, siguen siendo muy dependientes de la Fundación Gates y de los organismos de ayuda.

Según la Dra. María Morán directora ejecutiva de Policy Cures²⁹ *"Los gobiernos siguen siendo el pilar de financiación I&D para la enfermedades olvidadas, siendo la mayor fuente de financiación, antes, durante y después de la crisis financiera global. Pero la financiación pública continúa alejándose del desarrollo de productos y de la investigación básica académica. Esto es de gran preocupación, ya que sin el desarrollo de nuevas herramientas tales como vacunas, medicamentos, métodos de diagnóstico e insecticidas, los esfuerzos globales para hacer frente a determinadas enfermedades olvidadas resultarán fútiles"*.

En la sexta edición del informe (Policy Cures. G-FINDER, 2013), *"Investigación y Desarrollo de las enfermedades desatendidas: La brecha de lo público"* publicada en diciembre de 2013 participaron 201 organizaciones completando la encuesta.

El mismo encuentra que la financiación mundial en I&D de nuevos productos para las enfermedades desatendidas ascendió en 2012, gracias a un aumento de la financiación de fondos públicos por dólares 27,8 millones (+1,5%) provenientes de EE.UU., Canadá, Alemania siendo esto un cambio positivo ya que la inversión global en I&D venía disminuyendo desde 2009.

También contribuyeron a este incremento interanual los aportes filantrópicos aumentando en 51,9 millones de dólares (hasta 9,4%) y los aportes de la industria con una inversión de 12,4 millones de dólares (un 2,5%).

El aumento del financiamiento público de EE.UU., enmascaró la caída de la inversión de los gobiernos de países de altos ingresos. La financiación gubernamental proveniente de Reino Unido, Comunidad Europea, Francia y Países Bajos se redujo en un 12,4%. Desde la crisis financiera mundial, la inversión total de este grupo se redujo en 20%.

²⁹ Gates grant press release. Sydney, Marzo de 2013.

Disponible en: <http://policycures.org/downloads/Gatesgrantpressrelease.pdf>

La Dra. Mary Moran, Directora Ejecutiva de Policy Cure, afirma en el informe que *"Teniendo en cuenta que el sector público sigue desempeñando un papel clave en la I&D de enfermedades olvidadas proporcionando casi dos tercios de la financiación global, esto es muy preocupante"*.

La inversión de las pequeñas empresas farmacéuticas y pequeñas empresas de biotecnología también continuó cayendo. Para las enfermedades mejor financiadas, o que tienen un equilibrio en los sectores de financiación, esto puede ser un problema menor. Sin embargo, para las enfermedades con menor financiamiento que se basan principalmente en la financiación pública, esto constituye un mal resultado.

El financiamiento destinado a las alianzas para el desarrollo de productos continuó disminuyendo reduciéndose en casi un tercio desde el año 2009. Tradicionalmente estas han sido apoyadas por la financiación de las organizaciones filantrópicas y la ayuda de las agencias de gobierno. Sin embargo, esta tendencia fue amortiguada por un aumento de la financiación por mecanismos innovadores de financiación, como el Fondo de Inversión Global de Salud y la de otros intermediarios como organizaciones de financiación europeas y aportes provenientes de los países en desarrollo en ensayos clínicos o también aportes provenientes de la industria farmacéutica.

Las tres enfermedades de primer nivel, VIH/SIDA, la malaria y la tuberculosis recibieron financiación aunque ésta continúa cayendo; mientras que el financiamiento para el segundo y tercer nivel enfermedades, va en aumento. Esto resulta en un mayor equilibrio entre los tres grupos.

La financiación interanual para tuberculosis y malaria bajó mientras el VIH/SIDA fue la única enfermedad de primer nivel que registró un aumento de la financiación.

Mayor fue la inversión en enfermedades de segundo nivel tales como dengue, enfermedades diarreicas, infecciones por helmintos y las infecciones de salmonela.

Como en años anteriores, las enfermedades de tercer nivel lepra, tracoma, la úlcera de Buruli y la fiebre reumática recibieron cada una menos del 0,5% de la financiación de la I&D mundial.

La financiación de las tecnologías de plataforma, adyuvantes e inmunomoduladores, plataformas para diagnóstico general y dispositivos aumentaron notablemente en 2012.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

La industria dirige el financiamiento hacia las enfermedades semi-comerciales. Se necesitan mecanismos adicionales para incentivar la financiación de la industria hacia las enfermedades de segundo y tercer nivel.

3.3. Investigación y desarrollo de medicamentos: I&D

La industria farmacéutica es un sector estratégico en las políticas nacionales de la mayoría de los países desarrollados. Esto se debe a la contribución en la generación del conocimiento científico, al desarrollo de la tecnología y a la generación y producción de bienes con impacto directo en la atención de la salud.

Para la OMS la I&D de medicamentos incluye un amplio espectro de actividades, entre ellas la investigación sobre medicamentos nuevos, medicamentos para enfermedades infecciosas desatendidas, nuevas formas de administración y nuevos procesos de fabricación; la investigación básica en química y biología molecular y los ensayos clínicos referido a medicamentos y vacunas (Organización Mundial de la Salud, 2002).

Para Schröder (1973) la I&D abarca todas las actividades metódicas y sistemáticas sobre una base de métodos científicos con el cometido de adquirir más conocimientos reales.

Otro autor (Smolje, 2004)³⁰, define a la I&D como un conjunto de actividades dedicadas a la exploración y experimentación científica y tecnológica cuya finalidad es descubrir nuevos productos, procesos, técnicas y métodos, y mejorar existentes para elevar los resultados económicos de una compañía.

A su vez distingue dos clases de actividades: las específicas de investigación y las de desarrollo de producto.

3.3.1. La investigación, tipos.

De hecho, las actividades de investigación resultan ser esencialmente creativas, innovadoras y buscan incrementar los conocimientos científicos y tecnológicos para aplicarlos posteriormente.

³⁰ Alejandro Rubén Smolje es profesor en la Universidad de Buenos Aires y en la Universidad Católica Argentina.

Son tareas y procesos que se realizan de forma sistemática, planificada y organizada y que no se dejan al libre albedrío o simplemente a la inspiración de los especialistas, profesionales o técnicos en el área.

La originalidad es una característica distintiva de la investigación ya que involucra tareas intelectuales destinadas a generar algo nuevo o novedoso.

Existen dos tipos diferentes de investigación (Smolje, 2004):

1.- Investigación básica: busca el avance del conocimiento y tiene carácter especulativo. Se analizan propiedades, estructuras y relaciones con el objetivo de formular hipótesis, teorías y leyes.

En esta etapa los científicos realizan "*descubrimientos*".

2.- Investigación aplicada: busca generar conocimientos que se relacionen específicamente con productos o servicios.

Parte de los conocimientos originales desarrollados en la investigación básica y tiene como objetivo adquirir conocimientos nuevos orientados a un objetivo práctico determinado. Los resultados son susceptibles de ser patentados para una futura explotación comercial.

En esta etapa los científicos o técnicos "*inventan*". Se realizan patentes.

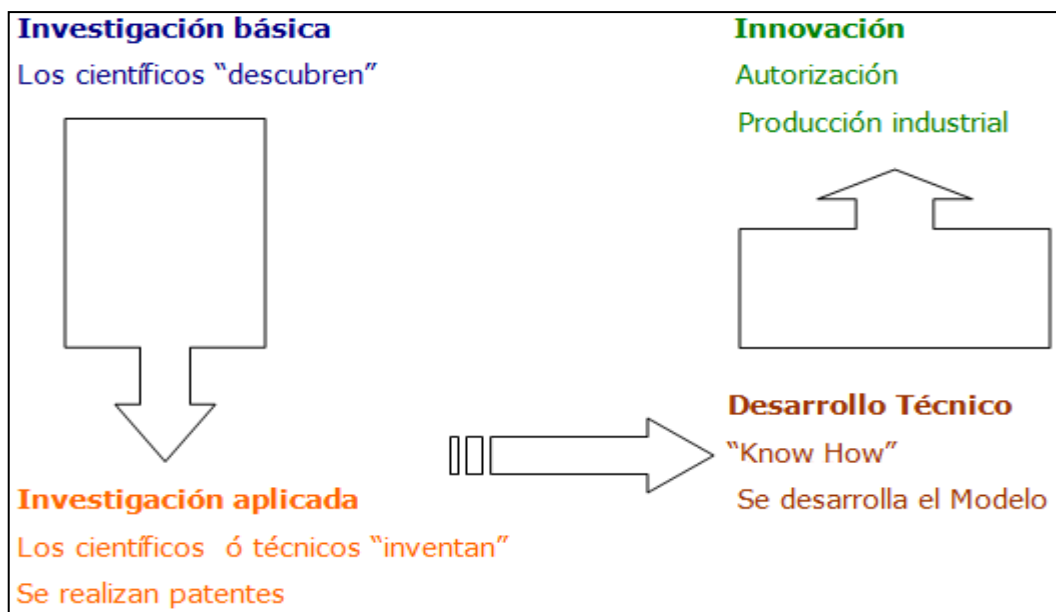
3.3.2. El desarrollo.

Las actividades de desarrollo, buscan transferir el resultado de investigaciones u otros conocimientos científicos previamente obtenidos, hacia productos o procesos a fin de generar nuevos productos, materiales, procesos, tecnologías, o bien la mejora de los ya existentes. Pretenden materializar los resultados de la investigación en formulaciones, diseños de productos, nuevas fórmulas para obtenerlos, modelos o pilotos, nuevas metodologías o técnicas de elaboración de bienes o servicios.

En esta etapa la empresa ha conseguido el "*know how*" (saber hacer) y se desarrolla el prototipo o modelo piloto. Si los resultados del prototipo son eficaces y viables, se realizan

inversiones para producir en grandes series y vender al mercado. Cuando el mercado acepta el producto o servicio, se convierte en "innovación"³¹. Ver Figura 2.

Figura 2. Proceso de Investigación y Desarrollo.



Fuente: elaboración propia

El proceso de investigación y desarrollo exige mucho tiempo, es largo, complejo, involucra grandes costos y tiene pocas posibilidades de éxito, lo cual conlleva un gran riesgo económico.

De las muchas moléculas identificadas y ensayadas muy pocas llegan a ser comercializadas, siendo desechadas la mayoría en distintas etapas del proceso.

Al menos 10.000 compuestos (Smolje, 2004) son testeados para cada nueva droga que sale a la venta. La potencial recompensa es muy grande y esto es lo que incentiva la I+D. Algunas drogas han alcanzado ventas mundiales de miles de millones de dólares anuales.

La complejidad del proceso es manejada por diversas disciplinas científicas que incluyen químicos orgánicos, biólogos moleculares, toxicólogos, médicos, farmacólogos, bioquímicos y

³¹ Según el diccionario de la RAE la innovación es la creación o modificación de un producto y su introducción al mercado, es el arte de convertir las ideas y el conocimiento en productos, procesos o servicios nuevos o mejorados que el mercado reconozca o valore.

científicos de la computación entre otras. Todos participan en alguna etapa, lo cual explica los enormes costos involucrados.

El proceso de estudiar y ensayar una nueva droga dura generalmente de 12 a 15 años y significa una inversión cercana a los U\$A 500 a 600 millones antes que ésta sea aprobada para su comercialización (Brown & Srikanthan, 1998). Sólo una de 5.000 drogas que entren a la etapa de ensayos pre-clínicos será aprobada para uso terapéutico (Dimasi J. A., 1995).

Las drogas que llegan hasta la etapa de ensayos clínicos con pacientes tienen un 20% de probabilidades de llegar al mercado finalmente (Smolje, 2004).

La identificación de nuevas drogas y sus tests para confirmar seguridad y eficacia envuelven un complejo proceso muy vinculado al proceso regulatorio, con gran parte de los costos y tiempo invertidos en pruebas y ensayos clínicos hasta obtener la aprobación de las autoridades sanitarias.

Muchas de las nuevas drogas han resultado de procesos de ensayo y error al probar miles de sustancias buscando efectos terapéuticos.

La mayoría de las moléculas son desarrolladas generalmente por las grandes compañías farmacéuticas internacionales.

Las compañías farmacéuticas se hallan bajo intensa presión por ser las primeras en comercializar productos que impliquen y ofrezcan nuevos beneficios terapéuticos.

La velocidad para llegar al mercado fuerza a las empresas a comprimir sus procesos y tiempos de I+D, volviéndolos en muchos casos más costosos.

En 2012, en los EE.UU. las compañías farmacéuticas invirtieron U\$A 48,5 billones en investigación y desarrollo (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2013).

3.3.3. Proceso de I&D de un fármaco.

Descubrimiento: Se identifican los nuevos enfoques terapéuticos y se desarrollan y sintetizan entidades químicas o biológicas que luego se transformarán en drogas. Algunas se obtienen a partir de compuestos naturales producidos por micro organismos o agentes del reino vegetal. Otras se obtienen por biotecnología, o también a través de técnicas como la síntesis química combinatoria de alta velocidad, el análisis genómico, el diseño racional de moléculas que incorpora conocimientos biológicos de receptores celulares y otras estructuras

subcelulares. Pueden incluso, ser visualizadas y modificadas tridimensionalmente en pantallas de computadoras.

Se testean para establecer su viabilidad, se hace el "screening" o tamizaje de los compuestos disponibles utilizando como herramientas sistemas robóticos y automatizados (Banerjee & Rosfsky, 1997).

Se busca elegir un único compuesto para continuar con el desarrollo.

Se establece el proceso químico o biológico de obtención o síntesis del fármaco y se realizan las mejoras técnicas al mismo.

Desarrollo preclínico: Busca obtener información previo al testeo en humanos. Los estudios pre-clínicos se realizan en animales y en modelos fisiológicos en el laboratorio, analizando las propiedades físico-químicas y el comportamiento del compuesto "*in vivo*" e "*in vitro*".

El propósito primario es la evaluación de la actividad biológica. En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales ya que una droga puede afectarlas en forma diferente.

Estos estudios evalúan un gran rango de parámetros de la molécula, e incluyen estabilidad, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas.

Se realizan estudios de toxicidad aguda, toxicidad crónica y estudios sobre el efecto en la reproducción y su progenia.

Sobre la base de los resultados de esta etapa, se evalúa el desarrollo de formulaciones para estudios clínicos.

Estos estudios duran desde la etapa del descubrimiento un promedio de 3 a 6,5 años para una droga exitosa y sólo 1 de 1.000 compuestos avanza a la siguiente etapa, que comprende a los estudios clínicos en seres humanos.

Si estos estudios preliminares son prometedores, normalmente se solicita la patente de la droga (Marovac, 2001).

Los estudios clínicos: Estos estudios deben ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice*, en inglés) con el objeto de proteger a los pacientes.

A partir del Congreso Internacional de Armonización (ICH), estudios clínicos realizados en Europa son válidos para el registro de productos en EE.UU. o Japón.

En general, los estudios clínicos son randomizados (pacientes asignados en forma aleatoria al grupo de tratamiento o al de control), eliminando la posibilidad de sesgo.

El diseño doble ciego (donde ni el investigador ni el paciente saben en qué grupo están) permite obviar la subjetividad en la evaluación de la respuesta.

Periódicamente, se realiza el análisis interno de datos que permite decidir anticipadamente si hay reales beneficios o, efectos deletéreos de la droga en estudio. Estos análisis se realizan a través de comités independientes constituidos por expertos en el tema, con poder de detener el estudio si la evidencia muestra diferencias sustanciales entre los tratamientos en cuyo caso continuarlos resultaría una falta ética. Generalmente los niños, no están incluidos en los estudios hasta que la droga ha sido evaluada por completo en los adultos a menos que la droga sea destinada a enfermedades pediátricas.

En 1977, las mujeres de edad fértil fueron excluidas de participar en estudios clínicos por la agencia reguladora de los EE.UU., FDA (Flieger, 1995).

Esto fue eliminado en 1993 y actualmente la FDA estimula a los patrocinadores a incluir mujeres en sus estudios, pero evitando el embarazo mientras participan.

Actualmente se exige la participación de las minorías étnicas para semejar el estudio al impacto que tendrá el fármaco en la población real.

Los estudios clínicos comprenden cuatro fases de investigación.

Fase I: Estudios clínicos en voluntarios sanos, constituye la primer administración de la droga en el ser humano y se realiza para establecer la seguridad del compuesto.

Denominada farmacología clínica, se realizan estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia que utilizan dosis únicas progresivas o dosis múltiples, en un corto plazo.

El número de voluntarios en esta etapa varía de 20 a 100 dependiendo de la droga en estudio. El objetivo es determinar el perfil de seguridad, toxicidad y rango de dosis potencialmente eficaz. Generalmente son realizados en hospitales o unidades de investigación especializadas y tienen una duración de 1-2 años. Se establece la dosis máxima

tolerada y se empieza a establecer un perfil de reacciones adversas comunes. En esta etapa también se definen las rutas de administración.

Sólo 1 de cada 3 compuestos pasa a la siguiente etapa.

Fase II: Estos son los primeros estudios que se llevan a cabo en poblaciones homogéneas y restringidas de pacientes que padecen la enfermedad y requieren entre 100 a 500 sujetos. Los pacientes son monitorizados estrechamente a través de varios parámetros de seguridad. El objetivo de esta etapa es establecer la eficacia a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva, la dosis óptima y la dosis máxima tolerada y determinar el mecanismo de acción y el perfil de los efectos adversos. Los ensayos son controlados con placebo o con el medicamento comparador de referencia cuando no es ético usar placebo; son randomizados y doble ciego. Esta fase transcurre en aproximadamente 2 años y un tercio de las moléculas no la supera, deteniendo ahí su desarrollo.

Fase III: Los estudios clínicos en esta fase son en general, multicéntricos, emplean investigadores menos especializados se realizan sobre una población más general y tienen una mayor duración.

La efectividad del fármaco ha sido establecida en los estudios anteriores sin embargo, los estudios de Fase III están diseñados para recolectar evidencia adicional sobre efectividad en indicaciones específicas y con una definición más precisa de los efectos adversos relacionados a la droga.

Se hacen estudios comparativos con un medicamento estándar establecido para el tratamiento de la enfermedad o placebo si es que no hay. Se miden múltiples variables y resultados.

Estos estudios emplean entre 1.000 a 5.000 pacientes de elección más heterogénea, para tratar de semejar la población real que utilizará el fármaco.

Duran de 2 a 5 años. Con estos ensayos la compañía podrá disponer de la información farmacológica para la etapa regulatoria.

Sólo 2 de cada 3 moléculas aprueban esta fase final.

3.3.4. Registro.

Es la presentación de la documentación a las autoridades sanitarias y obtención del certificado para la fabricación y comercialización.

El patrocinador podrá solicitar la autorización para el uso de una droga nueva explicando en forma completa las características y propiedades de la droga, los resultados de los ensayos en sus diversas etapas preclínicas y clínicas, la farmacocinética, composición, manufactura, procesamiento, estabilidad y especialmente los controles de calidad a la cual es sometida en su fabricación.

La revisión para el uso de una droga nueva en Estados Unidos demora un tiempo mínimo no inferior a 12 meses, aunque estos plazos varían entre países

3.3.5. Los estudios post-comercialización.

Son estudios con medicamentos autorizados en su comercialización. Algunos, como los estudios sobre influencia en la calidad de vida; de fármaco economía, buscan establecer la relación costo-beneficio.

Otros, se realizan para obtener la extensión de líneas, para acceder a poblaciones más amplias, cambiar una formulación existente o cambiar la dosis.

También se realizan para apoyar una aprobación condicional, cuando los organismos regulatorios dan la aprobación de comercialización, pero quieren que la compañía recolecte más datos para comprobar su efectividad o seguridad.

Permiten evaluar interacciones medicamentosas. Al generalizarse su uso a varios países, se pueden determinar eventos adversos raros, los eventos adversos derivados del uso prolongado y los factores de riesgo adicionales no conocidos.

Farmacovigilancia³²

La farmacovigilancia, se extiende durante toda la vida del producto.

³² La OMS define farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Octubre de 2004. Esta definición es adoptada por la ANMAT, a través de la disposición 5358/12 "Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia".

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Las autoridades sanitarias realizan la evaluación y control conforme a los reportes obtenidos (Organización Mundial de la Salud, 2004).

El intercambio de información a escala mundial sobre los efectos adversos de los medicamentos fortalece la seguridad de éstos en cada país y puede transformarse en decisiones normativas oportunas que salvaguarden la seguridad de los pacientes cuando surgen problemas.

Es entonces que la innovación sucede a través de una serie de pasos incrementales que se construyen continuamente sobre logros anteriores. Es un proceso largo y gradual que se extiende en el tiempo (11 a 15 años); que requiere de una enorme inversión y que supone un riesgo que no todas las compañías farmacéuticas pueden asumir. Ver Cuadro 1.

Cuadro 1. Proceso de investigación y desarrollo para una nueva droga.

Etapa I&D	Investigación y descubrimiento	Desarrollo preclínico	Desarrollo Clínico				
			Fase I	Fase II	Fase III	Registro	Fase IV
Actividades principales	Se realiza investigación exploratoria básica para identificar objetivos; se realiza investigación inicial en compuestos nuevos en laboratorio. Identificación y optimización de pistas para selección de compuestos más prometedores	Los compuestos seleccionados se estudian en animales para verificar toxicidad y seguridad	Seguridad y tolerabilidad en voluntarios sanos	Seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinamia en pequeños grupos de pacientes	Grandes estudios con distintos universos para demostrar eficacia, seguridad y valor (superioridad sobre lo existente)	Si los resultados son satisfactorios se presenta para solicitar registro a las autoridades regulatorias para su aprobación	Estudios post-marketing para identificar efectos secundarios no previstos
Índices de éxito	Menor que 1%		70%	50%	50%	90%	
Tiempo	4-6 años	1 año	1 – 1,5 años	1 – 2 años	2 –3 años	1 – 2 años	Varios años
	RIESGO						
	INCERTIDUMBRE						

*los Índices de éxito reflejan la cantidad de proyectos que pasan exitosamente a la próxima etapa de I+D.

Fuente: Eliana Crisafio. Seminario de I+D. Maestría en Farmacopolíticas. Universidad Isalud. Año 2012.-

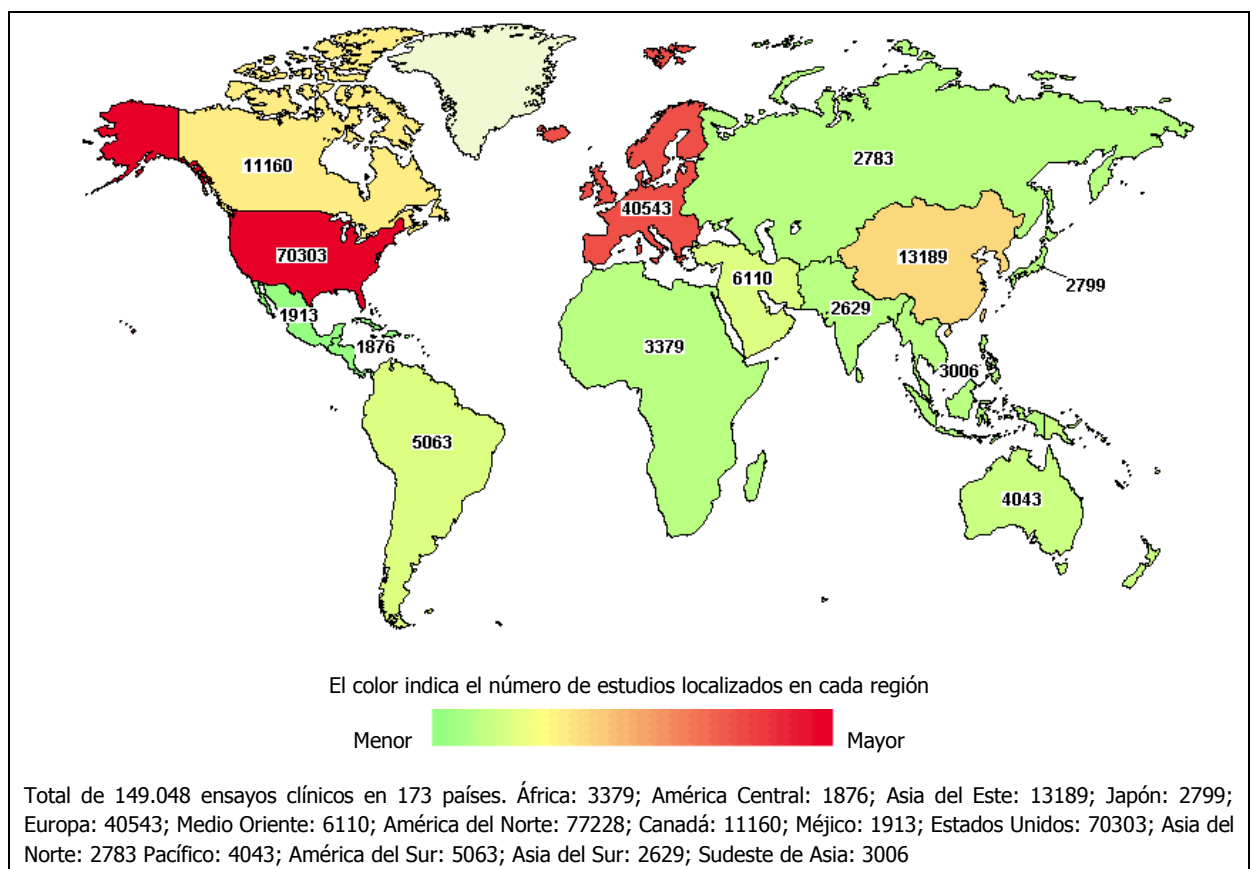
El proceso de desarrollo es el que insume mayor tiempo, dinero y esfuerzo.

Los estudios pre-clínicos insumen el 25 al 27% del gasto de I&D. Alrededor del 43 al 49% del gasto se consume en desarrollo durante los estudios clínicos (Pharmaceutical Industry Profile, 2007) y el costo de un estudio clínico puede superar los 100 millones de dólares (FIIM, "Plataforma para la innovación farmacéutica", 2007).

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

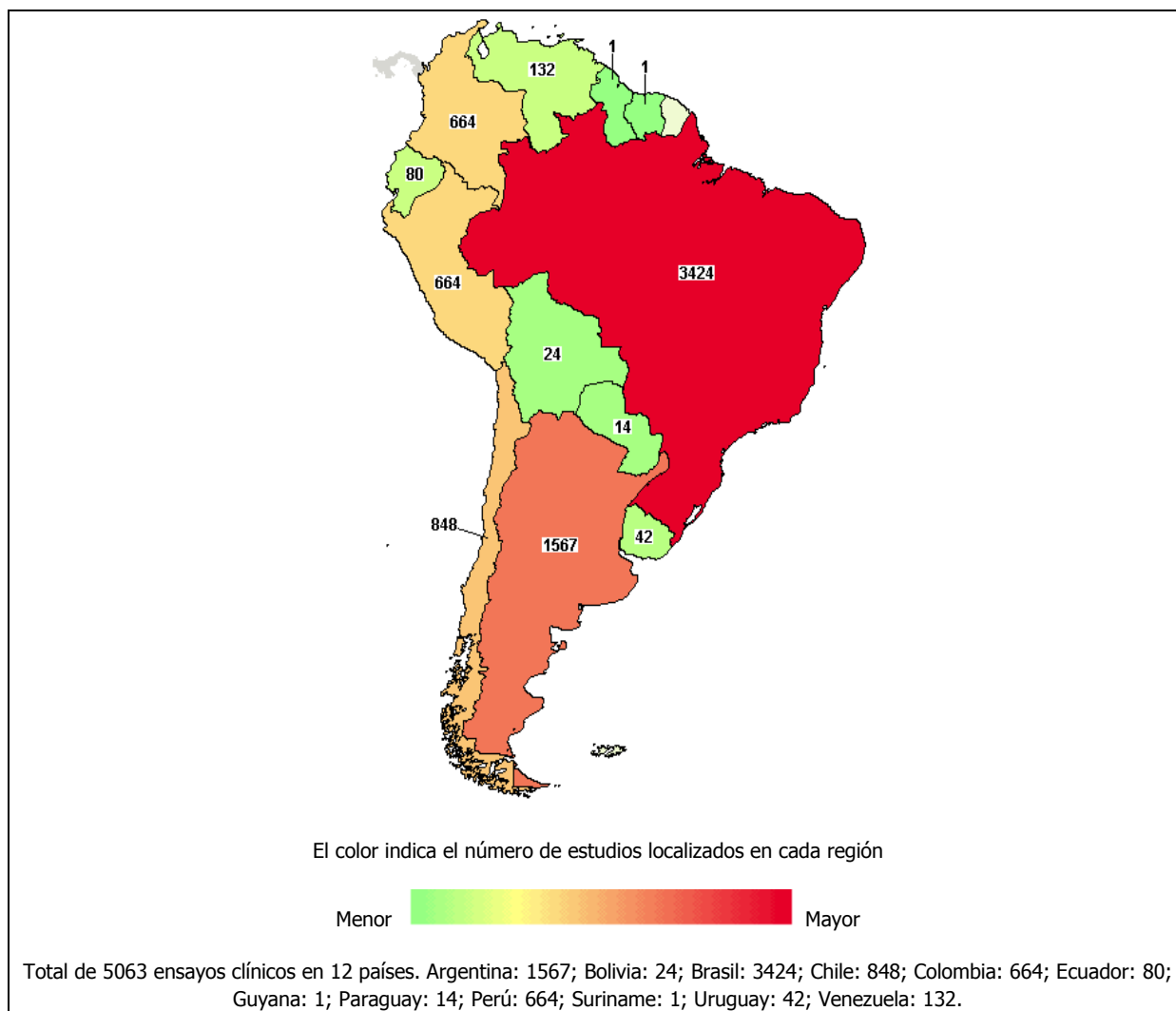
Desde la década del 80 se ha ampliado el número de pacientes en estudios clínicos, triplicándose y alcanzando cifras que superan los 5000. Los principales organismos regulatorios como la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, EMA solicitan la presentación de bases de datos mayores para la autorización de un nuevo medicamento. Además exigen verificar la seguridad y documentar los efectos secundarios en sub-universos más diversos que incluyan a niños, mujeres y ancianos. Las Figuras 3 y 4, refieren a mapas de estudios clínicos en el mundo y América del Sur.

Figura 3. Localización numérica de estudios clínicos en cada región del mundo.



Fuente: National Institutes of Health. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov> (ingreso al 18 de Julio de 2013)

Figura 4. Localización numérica de estudios clínicos en América del Sur.



Fuente: National Institutes of Health. Disponible en <http://clinicaltrials.gov> (ingreso al 18 de Julio de 2013)

La I&D puede ser realizada por organizaciones públicas como privadas aunque en la realidad se ha desarrollado mayoritariamente a través del sector privado.

De las 300 drogas presentes en el listado de medicamentos esenciales de la OMS el 95% han sido desarrolladas por la industria farmacéutica (Tufts Center for the Study of Drug Development, 2010)³³.

³³ Sobre un relevamiento de las aprobaciones de ensayos clínicos en EEUU, 1986 1995.

3.3.6. La investigación clínica en las enfermedades huérfanas.

Los medicamentos todos, independientemente de para que enfermedad sean destinados, deben demostrar su efectividad y seguridad en estudios clínicos antes de su aprobación por los entes gubernamentales (Miyamoto & Kakkis, 2011).

Desde una perspectiva estadística, el número de sujetos en un experimento clínico debe ser suficiente para lograr evidenciar una diferencia clínicamente significativa con resultados estadísticamente válidos. Para calcular el tamaño de muestra se deben tener en cuenta varios factores, entre ellos la frecuencia esperada del desenlace de interés es decir aquella variable que se busca modificar con el tratamiento.

Interesa tanto la frecuencia de este desenlace en el grupo control como la diferencia entre este grupo control que normalmente recibe un placebo y el grupo que recibe el medicamento activo.

También se deben considerar la probabilidad de que ocurra un error aleatorio, el cual se puede predecir estadísticamente además de considerar la diversidad de la población a estudiar ya que se requieren menos sujetos si la enfermedad tiene un comportamiento más homogéneo.

Los errores en investigación, hacen referencia a la aceptación equivocada de una diferencia que no existe, conocido como error tipo I o, a la negación igualmente equivocada de una diferencia que existe pero que no se logra detectar conocido como error tipo II. El "*poder*" en lenguaje investigativo, es la probabilidad de detectar la diferencia cuando esta existe (Gad, 2009)

El desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de enfermedades huérfanas (olvidadas, poco frecuentes y serias), es uno de los intereses investigativos que ha ido en aumento en los últimos años y ha implicado un reto grande (Pariser, Xu, Milto, & Coté, 2011).

Particularmente, la realización de ensayos clínicos en enfermedades poco frecuentes o raras, implica varios problemas como:

- El tamaño de muestra.
- Los dilemas éticos.

- La dificultad en el reclutamiento de pacientes.

El tamaño de muestra suele ser reducido por la baja prevalencia de la enfermedad. Para reclutar un número pequeño de pacientes el investigador se encuentra con la dificultad para localizarlos y con la negación de los familiares a su participación en los estudios (Barrera, 2010) (Van der Lee, 2008) .

Esto repercute directamente sobre la validez del estudio que estaría dada por la calidad metodológica de la investigación, por la representatividad de los sujetos de la muestra, por la dificultad para demostrar un efecto cuando realmente lo hay y por la variabilidad entre sujetos. Por estas razones los estudios en enfermedades raras no siempre logran el nivel de evidencia que alcanzan estudios con muestras más grandes y pacientes más uniformes.

En ocasiones el número es tan limitado que las autorizaciones se logran con estudios observacionales pese a que se propone para la toma de decisiones, una escala de jerarquía de estudios clínicos conforme al nivel de evidencia aportado (ver Tabla 2). La mayor jerarquía corresponde al nivel Ia y la menor al nivel IV.

Tabla 2. Jerarquía de los estudios clínicos adaptado de Akobeng 2005 y de US Agency for Health, Research and Quality.

Jerarquía de Estudios Clínicos	Nivel de Evidencia
Metaanálisis de experimentos clínicos	Ia
Experimentos clínicos aleatorizados	Ia, Ib
Experimentos clínicos no aleatorizados	IIa
Metaanálisis de estudios observacionales	IIa
Estudios de cohorte	IIb
Estudio de casos y controles	III
Serie de casos	IV
Reporte de caso	IV
Opinión de experto	IV

Fuente: Clases de Farmacoepidemiología. Maestría en Farmacopolíticas. Universidad Isalud. Año 2011.

Desde una perspectiva ética, el tamaño de muestra debe ser tan pequeño como sea posible, no solamente para proteger a los participantes, sino para iniciar tratamiento en otros

pacientes con la enfermedad, cuando ya se haya demostrado la efectividad del medicamento (Van der Lee, 2008).

Realizar un ensayo clínico en enfermedades raras implica un gasto grande en recursos. Cuando la efectividad del medicamento se demuestra, por razones éticas, éste debe ser administrado a los pacientes del grupo control que no lo recibieron. Esto determina que la efectividad relativa del medicamento sea difícil de establecer a mediano y largo plazo, ya que ambos grupos de pacientes terminan recibiendo la intervención (Muñoz, 2000) .

3.3.7. El nivel de evidencia del paracaídas.

En el año 2003 dos médicos británicos publicaron un artículo en la prestigiosa revista British Medical Journal, en el que objetaron los niveles de evidencia como la única fuente de toma de decisiones (Smith & Pell, 2003).

Tras hacer una revisión sistemática de la efectividad del paracaídas para prevenir lesiones en personas que caen de gran altura, encontraron que únicamente había estudios observacionales no encontrando entonces estudios aleatorios.

Propusieron que el gobierno británico dejara de costear los paracaídas en sus pilotos de combate hasta tanto no se realizara el estudio adecuado.

Para este estudio, un grupo suficientemente grande de voluntarios se dividiría aleatoriamente en dos: unos con paracaídas verdadero y otros con paracaídas placebo. El estudio sería ciego, es decir que los participantes no sabrían qué paracaídas les corresponderían. Solo tras saltar del avión se tendrían los resultados con un nivel de evidencia.

Como se puede deducir, este ejemplo sirve para ilustrar que muchas intervenciones no necesitan un nivel de evidencia alta como para justificar su uso.

Llevado a la medicina algunos ejemplos como la apendicetomía, la cesárea en sufrimiento fetal agudo o el lavado de heridas contaminadas son procedimientos establecidos que nunca han sido sometidos a experimentación (Roselli & Rueda, 2011).

3.4. Registros de pacientes.

Los registros de pacientes son una modalidad de investigación que se han difundido en países desarrollados (caracterizados por su alta vigilancia sanitaria) para enfermedades de baja prevalencia o de alto costo tales como terapia biológica en la enfermedad renal terminal y diferentes tipos de cáncer.

Estos registros generan conocimiento científico a partir del seguimiento prospectivo en el mundo real en contraste con el mundo ideal que proponen los estudios clínicos (Luisetti, Campo, Scabini, & Zorzetto, 2010).

En general, los registros se dividen en tres categorías:

- 1.- Cuando los pacientes comparten una misma enfermedad o condición.
- 2.- Cuando comparten la exposición a una misma intervención o grupo de medicamentos.
- 3.- Cuando comparten ciertas características generales por ejemplo, unos rasgos físicos similares.

Los registros no solo aportan información sobre las variables epidemiológicas, los factores de riesgo de la enfermedad y sobre su historia natural, sino que facilitan el posterior reclutamiento de pacientes para ofrecerles nuevas opciones terapéuticas cuando éstas aparecen.

En Europa hay 514 registros de enfermedades raras, 490 de ellos son académicos, es decir son manejados por entidades universitarias (Roselli & Rueda, 2011)

3.5. Necesidad de incentivos.

El avance y la innovación en el desarrollo de fármacos caracterizados por su orfandad se ve dificultado por el espiral ascendente que caracteriza el costo de la investigación asociado con las restricciones de las normas regulatorias y la baja recuperación de las inversiones. Sin embargo, la investigación e innovación dentro de la medicina, tiene una función vital en la resolución de los problemas de salud.

Los profesionales dedicados a la enseñanza y la investigación intentan llenar el vacío terapéutico trabajando en el desarrollo de medicamentos huérfanos a pesar de que existen varios factores adversos como la falta de incentivo a nivel de la carrera médica, la ausencia de financiamiento para la investigación, el requerimiento de un alto grado de especialización

en el conocimiento de la afección por tratar. Se estima que un médico puede atender un caso en un año (Sharma, Jacob, Tandon, & Kumar, 2010).

En muchas EPF hay un serio déficit de información, lo cual impide el diagnóstico y el abordaje adecuado de estas afecciones.

Por otro lado, la farmacogenética³⁴ como nueva rama en desarrollo, está causando cambios en el paradigma del tratamiento farmacológico.

Uno de los impactos inevitables de este escenario es la acotación de la población de pacientes a la cual se destina una droga, llegando a los límites de lo establecido por las normas.

Por otro lado, la falta de medicamentos para una indicación huérfana comprende a aquellos productos retirados del mercado por reacciones adversas como es el caso de la talidomida³⁵ y a productos retirados por motivos económicos como los analgésicos específicos utilizados para el tratamiento de la lepra y el lupus eritematoso.

También incluye a los medicamentos que no se desarrollan como los destinados a las enfermedades tropicales y enfermedades desatendidas que afectan a millones de individuos.

Estas enfermedades no cuentan con vacunas o fármacos debido principalmente a que la población afectada se encuentra en una situación de pobreza que le impide afrontar los

³⁴ La ANMAT define en la disposición 7075/11 al medicamento para terapia génica como "producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, in vivo o ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico (es decir, un trozo de ácido nucleico) a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo)".

³⁵ La talidomida fue comercializada entre los años 1958 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo (hiperémesis gravídica). Se creyó que no causaba casi ningún efecto secundario. Sin embargo provocó miles de nacimientos de bebés afectados de focomelia, anomalía congénita que se caracterizaba por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades. La talidomida afectaba a los fetos de dos maneras: a través de la madre cuando era suministrado como sedante o calmante de náuseas o bien a través del padre cuando él era el paciente tratado ya que afectaba al esperma transmitiendo los efectos nocivos desde el momento de la concepción. Comprobados los efectos teratogénicos, el medicamento fue retirado.

En la actualidad, la talidomida se vuelve a utilizar con el apoyo de la OMS, en algunos países, porque se ha comprobado su eficacia en enfermedades como la lepra.

También se están realizando ensayos con talidomida y algunos de sus derivados en enfermos que padecen ciertos tipos de cáncer. Se ha comprobado su eficacia en casos de mieloma múltiple, un cáncer de la médula ósea que afecta a alrededor de cuatro de cada 100.000 habitantes, aplicándose especialmente en casos en los que los tratamientos convencionales (quimioterapia y radioterapia) no han tenido éxito o no son viables. En algunos casos la talidomida ha superado en eficiencia a la terapia convencional.

gastos correspondientes. En consecuencia, permanecen relegadas por muchos años siendo necesario el desarrollo de políticas públicas de incentivación.

La adquisición de medicamentos por parte de estos países es muy difícil desde el punto de vista económico ya que, en algunos casos, la inversión en salud es de 2 dólares por año por habitante (Sharma, Jacob, Tandon, & Kumar, 2010)

Según la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)³⁶ la industria farmacológica debería considerar las necesidades del mundo en general, sin dejar de tener en cuenta los costos de investigación y producción de los medicamentos y la recuperación en términos económica de estos, apoyándose en la implementación de políticas que favorezcan la posibilidad de desarrollo para el tratamiento de todo tipo de enfermedades, incluyendo las enfermedades huérfanas.

Se estima que la rentabilidad de las inversiones en la industria farmacológica representa del 6 al 8% de lo invertido en investigación (Sharma, Jacob, Tandon, & Kumar, 2010).

Las empresas de medicamentos deben obtener una rentabilidad que les permita mantenerse en el mercado y continuar desarrollando la investigación. Particularmente, el futuro de la industria de medicamentos huérfanos depende en gran parte de la participación de los biogénicos³⁷ o biosimilares ya que el 50% de estos fármacos son de tipo biológico.

Existe una creciente necesidad de medicamentos innovadores debido a:

- La aparición de nuevos virus epidémicos tales como el VHI/SIDA; el Ébola y la influenza entre otros.
- La resistencia o refractariedad a tratamientos conocidos.
- La aparición de efectos adversos producidos por los fármacos existentes.

³⁶ Resumen elaborado por la SIIC sobre las Tendencias Actuales en la Producción de Medicamentos Huérfanos. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/farmaweb353.htm>

³⁷ En Europa se los define como Productos Medicinales Biológicos Similares o Biosimilares mientras que en US se los nombra como Biológicos de Continuación (follow-on), ambas autoridades concuerdan en que la palabra 'genérico' no debe ser usada en este contexto, dado que los productos medicinales biológicos no pueden ser evaluados o regulados como los medicamentos genéricos e introducen el ejercicio de comparabilidad para determinar "biosimilitud". Este concepto es introducido en la Argentina a través de las últimas disposiciones ANMAT, 7075/11; 7729/11 y 3397/12 para productos biológicos.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- La ausencia de medicamentos preventivos y de tratamientos para determinadas enfermedades.
- El aumento de la longevidad de las poblaciones³⁸.

La investigación de nuevas entidades químicas y biológicas o la innovación, buscan resolver esas necesidades ya que tiene por finalidad producir nuevas drogas o terapias para la prevención, tratamiento o posible cura de las enfermedades.

La investigación también contribuye en el análisis de drogas y terapias ya existentes para comprender cómo actúan y cómo pueden ser mejoradas.

Según Alfonso Jiménez Palacios, ex-Director General de Farmacia y Productos Sanitarios en España, "*La investigación y la innovación son claves en la sostenibilidad y en el desarrollo de un modelo productivo, rentable y competitivo. Por lo tanto, desde el punto de vista económico y social en su conjunto, la apuesta por la innovación y por la investigación es absolutamente esencial*".³⁹

3.6. Las enfermedades poco frecuentes y las asociaciones civiles.

Existe una demanda por parte de la sociedad para que las autoridades o gobiernos consideren las enfermedades poco frecuentes como una prioridad de la salud pública y emprendan acciones destinadas a asistir a los pacientes y sus familias.

La adquisición y la difusión de conocimiento científico son necesarias para la identificación de estas enfermedades y constituyen el pilar para la investigación en nuevos diagnósticos y procedimientos terapéuticos.

Aunque el número de enfermedades raras o poco frecuentes conocidas es limitado existe en el mundo un despertar de la opinión pública y consecuentemente se han y se están llevando a cabo diversas acciones⁴⁰.

³⁸ En 1928 la expectativa de vida era de 45 años, hoy llega a 80 años en los países desarrollados.

³⁹ Extraído de: https://www.pfizer.es/investigacion_desarrollo/investigacion_biomedica/idi_valor_medicamentos_innovadores.html

⁴⁰ Un ejemplo de ello lo constituye la página de Orphanet, portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos, dirigido a todos los públicos. Orphanet tiene por objetivo, contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras. Está formado por un consorcio

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

"A pesar de la creciente conciencia pública de las enfermedades raras en las dos últimas décadas, todavía hay muchas lagunas en el conocimiento relacionado con el desarrollo del tratamiento para enfermedades raras. Los políticos tienen que darse cuenta de que las enfermedades raras son un asunto crucial de salud para unos 30 millones de personas en EE.UU."; destaca el informe WHO sobre Medicinas de Prioridad para Europa y el Mundo (Organización Mundial de la Salud, 2004).

Existen aspectos sociales y una demanda de acciones para la atención de estas enfermedades como servicios territoriales y financieros para ayudar a familias y a pacientes.

Estos deben ser organizados y desarrollados sobre una base local y comprenden servicios de cuidado de día, centros de alivio, unidades de emergencia, centros de socialización y rehabilitación, servicios de educación y entrenamiento profesional.

Los retos y problemas en relación con los servicios sociales duran toda la vida de un paciente de enfermedad rara y se hacen tan importantes que se puede dar una prioridad de segunda línea a los aspectos médicos de la enfermedad.

A esto se suma el problema relacionado a la desaparición, fallecimiento de los padres o de quienes cuidan a estos enfermos siendo necesario evaluar las experiencias mundiales en este campo para desarrollar modelos válidos organizacionales y administrativos (EURORDIS, 2005)

3.6.1. Necesidad de aumentar la conciencia pública y de desarrollar una política pública apropiada.

Claramente, es imposible desarrollar una política nacional de salud pública específica para cada enfermedad rara. Sin embargo una aproximación global permite al paciente de una enfermedad rara escapar al aislamiento.

El desarrollo de una política de salud apropiada a este problema comprende diferentes aspectos tales como (EURORDIS, 2005):

de alrededor de 40 países, coordinado por el equipo francés del INSERM (Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica). La infraestructura y las actividades de coordinación están financiadas de forma conjunta por el Inserm, el Ministerio de Sanidad Francés y la Comisión Europea. Algunos servicios están específicamente financiados por otros socios.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Investigación científica
- Investigación biomédica
- Política industrial
- Investigación y desarrollo de medicamentos
- Información y entrenamiento de todas las partes implicadas
- Cuidados sociales y beneficios
- Hospitalización
- Acceso a tratamientos
- Tratamiento de pacientes externos
- Fomento de la investigación clínica
- Promoción de fondos públicos para pruebas clínicas sobre enfermedades raras.
- Sostenimiento ético de derecho a la salud.

La historia de la medicina muestra que parte de los conocimientos médicos adquiridos durante siglos empezaron con la investigación de las enfermedades raras. El modelo de enfermedad rara ha ayudado a comprender mejor a las enfermedades más comunes. También se desarrollaron nuevas técnicas usando como modelos las enfermedades raras (EURORDIS, 2005)

Respecto a la investigación científica y biomédica existe necesidad de cooperación internacional. Los esfuerzos están todavía dispersos y muchas veces se realiza una investigación fragmentada con poca coordinación entre laboratorios de investigación.

Siendo los recursos limitados y las poblaciones de pacientes muy pequeñas, la falta de coordinación perjudica el conocimiento sobre las mismas. En ese contexto, la duplicación innecesaria en investigación aumenta las preocupaciones éticas⁴¹.

⁴¹ En los últimos 50 años, el desarrollo de la ética de la investigación científica estuvo dirigido a las investigaciones con pacientes en el campo de la salud-enfermedad. Las fuentes principales de orientación ética sobre la realización de investigaciones clínicas han sido el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont y las normas del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS, por las siglas en inglés). Esto dio lugar a la bioética y es de la bioética precisamente, de donde han salido muchos de los aportes directos que han enriquecido la discusión ética en la investigación.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Existe una necesidad de cuidados apropiados, sin embargo para la gran mayoría de las enfermedades poco frecuentes, no existe protocolo para las buenas prácticas clínicas. Donde existen, la difusión puede no ser óptima y no todos los profesionales de la salud pública están siempre adecuadamente preparados en estas patologías.

Un problema lo constituye la segmentación de las especialidades médicas. Esta es una barrera para el cuidado de un paciente que sufre una enfermedad rara.

Otro problema lo generan las regulaciones al no tomar en consideración las necesidades especiales de la gente con deficiencias para participar en la sociedad. La deficiencia conduce a la minusvalía⁴². La deficiencia es una parte de nuestro ser, la minusvalía viene del exterior por factores de incapacitación.

Por otro lado, las familias y los trabajadores sociales se quejan con frecuencia de la extrema dificultad para dar los pasos administrativos necesarios requeridos para recibir los beneficios sociales (EURORDIS, 2005).

En la mayoría de los casos, una parte significativa de estos gastos es soportada exclusivamente por los familiares, generando de este modo una desigualdad adicional entre pacientes "ricos" y pacientes "pobres"⁴³ con EPF.

⁴² La Organización Mundial de la Salud propone una terminología para este tema. Esta terminología la propuso en la Clasificación INTERNACIONAL DE DEFICIENCIAS, DISCAPACIDAD Y MINUSVALÍAS (CIDDM). Propone definir Deficiencia como *"toda perdida o anomalía de una estructura, o función psicológica, fisiológica o anatómica."* Así, según la CIDDM y desde el punto de vista de la salud, *"una deficiencia es toda perdida o anomalía de un órgano o de la función propia de éste (1980-83)*. Define Discapacidad como *"toda restricción o ausencia (debido a una deficiencia) de la capacidad de realizar una actividad de la forma, o dentro del margen, que se considera normal para un ser humano"*. Para la OMS vendría a ser la consecuencia que la deficiencia produce en la persona. Y define Minusvalía como *"una situación de desventaja para un individuo determinado, de una deficiencia o de una discapacidad, que limita o impide el desarrollo de un rol que es normal en su caso, en función de la edad, sexo y factores culturales y sociales."*

La situación de desventaja a la que alude la OMS, se manifiesta en la relación entre la persona y su entorno. A modo de ejemplo: Una persona sufre una miopía (que es una deficiencia) pero con el uso de gafas no le impide realizar ninguna actividad en su vida cotidiana. Por lo tanto, esta persona no tiene ninguna minusvalía. Una persona sufre una miopía (deficiencia) pero a pesar de llevar gafas, le impide ver con normalidad: esto representa una discapacidad. Se puede considerar que esta persona tiene una minusvalía sólo en caso de que su posibilidad de integración social (estudios, trabajo, tiempo libre,...) se vea afectada para poder desarrollar el rol propio del entorno social cultural en el que vive. En consecuencia no todas las personas con una deficiencia sufren una discapacidad ni todas las que tienen una discapacidad tienen una minusvalía.

⁴³ Con o sin recursos económicos para la satisfacción de las necesidades relativas a salud.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Los costos por traslados a centros especializados son elevados en términos de tiempo de ausencia del trabajo y costo financiero. Además, la ansiedad de las familias se ve aumentada porque generalmente solo el padre o la madre pueden viajar mientras que el otro cuida de otros niños o tiene que trabajar.

En una familia con un hijo con una enfermedad poco frecuente, generalmente uno de los padres deja completamente de trabajar o lo reduce significativamente. En consecuencia, mientras los gastos aumentan, los ingresos disminuyen considerablemente.

En el caso de un paciente adulto que trabaja, las horas laborales deben ser adaptadas para permitirle las visitas médicas y el cuidado apropiado.

3.6.2. El empoderamiento de los pacientes.

Hasta el año 1983, las autoridades de la salud pública y los políticos ignoraron en gran parte a las EPF.

El inadecuado conocimiento de las enfermedades raras por parte de la comunidad científica, la escasa atención prestada por los gobiernos y por la industria farmacéutica desembocó en la asociación de pacientes y familiares de pacientes quienes crearon organizaciones civiles para lograr se escuchen sus voces.

Estas asociaciones en general tienen como objetivo reunir, producir y difundir la limitada información existente sobre su enfermedad y participar en el proceso regulatorio.

Este fenómeno se lo conoce como "*empowerment*" o "*empoderamiento*" de los pacientes⁴⁴. Sus acciones han logrado el progreso en el cuidado sanitario, la mejora de la asistencia social, el desarrollo de tratamientos, y han elevado la conciencia pública sobre las enfermedades raras.

En algunos casos, algunas organizaciones han logrado recaudar fondos para financiar proyectos de investigación que de otra manera no se habrían podido llevar a cabo.

⁴⁴ Un paciente 'empoderado', es un paciente con conocimiento sobre su enfermedad (informado) y sobre el tratamiento de la misma (formado). Tiene más posibilidades de seguir integrado en la sociedad y en el trabajo que un homólogo pasivo y que ignora las características del problema de salud que le afecta. El paciente empoderado debe tener una buena capacidad de auto manejo. Su poder viene del conocimiento de la patología específica.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Las asociaciones de pacientes y sus familias han contribuido a mejorar en el mundo la conciencia pública además de generar una base de conocimiento.

Sus acciones se desarrollan y se relacionan como cuatro patas de una mesa a través de los gobiernos, de la sociedad civil, de la Academia y de la industria farmacéutica.

En los países Latinoamericanos las organizaciones de pacientes han trabajado arduamente para que las leyes sobre la temática sean promulgadas. Según la Fundación Geiser⁴⁵ de Argentina la legislación obtenida es un paso adelante pero no un objetivo cumplido. Se necesitan de más acciones para que el estado de relegamiento de los afectados por enfermedades raras comience a revertirse en forma real. Falta que:

- 1.- Se acompañen de planes integrales que favorezcan la calidad de vida
- 2.- Se posibilite la intervención del país en proyectos regionales e internacionales
- 3.- Se favorezca la accesibilidad e inserción social de los afectados y su grupo de cuidadores
- 4.- Se controle la información manejada por medios responsables y libres de conflictos de interés.
- 5.- Se otorguen los medios a los médicos para su adecuada formación.
- 6.- Se otorguen los medios a la industria para estimular la inversión.
- 7.- Se asegure el abastecimiento local.

Por otro lado la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes, FAdePoF⁴⁶, está bregando por la reglamentación de la Ley Nacional 26.689 sancionada el 29 de julio de 2011 como un instrumento que pueda dar respuesta a este problema.

⁴⁵ GEISER o Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras es la primera alianza no gubernamental sin fines de lucro de Latino América trabajando por la calidad de vida de quienes padecen una enfermedad poco frecuente, o rara o de baja prevalencia. Adhiere a las políticas internacionales de transparencia financiera y buenas prácticas de gobierno, lo que le ha merecido la membresía con la organización de la Unión Europea (EURORDIS) y varios reconocimientos locales e internacionales. Disponible en: <http://www.fundaciongeiser.org>

⁴⁶ Fadepof es una federación que reúne a una grupo de organizaciones sin fines de lucro dedicadas a patologías de baja prevalencia en Argentina que tiene como misión potenciar el trabajo de las Organizaciones de la Sociedad Civil de Enfermedades Poco Frecuentes. Disponible en <http://www.masvida.org.ar/programas-y-proyectos/225-federacion-argentina-de-enfermedades-poco-frecuentes.html>.

En Latinoamérica las organizaciones de pacientes no son consultadas, ni tienen un espacio específico dentro de las estructuras de gobierno que deciden acerca de los medicamentos que consumirán los afectados. Pero los países pioneros, EE.UU. y la Unión Europea, han incluido a través de una ley a los pacientes en los organismos regulatorios capitalizando así una herramienta importante para su desarrollo.

3.6.3. Listado de medicamentos para EPF.

La OMS con el fin de colaborar con las autoridades de países emergentes a mejorar el acceso a medicamentos destinados a enfermedades raras o poco frecuentes y potenciar las políticas relacionadas, ha publicado un trabajo en el cual los autores refieren en el mismo que: *"A nuestro juicio la OMS debería incluir explícitamente los medicamentos huérfanos en su esfera normativa, confeccionando una Lista Modelo de Medicamentos Huérfanos como complemento de la Lista de Medicamentos Esenciales"*(Stolk, Willemen, & Leufkens, 2006).

En ese sentido, la Dirección General de la CE ofrece una lista de todos los medicamentos huérfanos designados para el mercado europeo de los cuales solo aquéllos que tienen nombre comercial y fecha de autorización están aprobados para su venta.

En EE.UU., la FDA publica la lista de medicamentos huérfanos aprobados, es decir los que ya están en condiciones de salir al mercado y la lista de designados como huérfanos que son aquellos candidatos que todavía deben seguir un proceso hasta su aprobación y comercialización.

3.7. Legislación en Argentina: antecedentes.

Los primeros antecedentes para enfermedades poco frecuentes y/o serias a nivel normativo en la Argentina, lo constituyen el sistema de protección integral a discapacitados (Ley 22431)⁴⁷, las normativas para la detección precoz de enfermedades como la fenilcetonuria (Ley 23413)⁴⁸, el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística (Ley 24438)⁴⁹.

⁴⁷ Esta ley de corte superador en Latinoamérica estableció un sistema integral de protección a los discapacitados. Fue complementada abarcando los diferentes aspectos de la asistencia a personas con discapacidad, incluyendo la cobertura del gasto en medicamentos. Entre otras, la Ley 24.901, reglamentada mediante el Decreto N° 1193/98, instituyó el "Sistema de Prestaciones Básicas en Habilitación y Rehabilitación Integral a favor de las Personas con Discapacidad". La ley 26.378 promueve el accionar conforme a las disposiciones de la Convención

Posteriormente en septiembre de 2007 es promulgada la Ley Nacional 26.279 para la detección y tratamiento de la fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, Chagas y sífilis siendo obligatoria su realización y seguimiento en todos los establecimientos públicos de gestión estatal o de la seguridad social y privados de la República Argentina en los que se atiendan partos y/o a recién nacidos/as.

3.7.1. Uso compasivo de medicamentos y productos médicos.

En el año 1995 la ANMAT emite la Disposición 840 relativa al uso compasivo⁵⁰ de medicamentos dada la necesidad de reglamentar las condiciones de excepción para la prescripción individual y/o importación de drogas no comercializadas en el país.

La referida disposición establece que los medicamentos que no se elaboran en el país pero que están aprobados en otras regiones, se pueden importar mediante solicitud especial ante la ANMAT.

sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Disponibles en <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/search.php>

⁴⁸ Establece la obligatoriedad de realizar la prueba en recién nacidos para detectar fenilcetonuria. Esta es modificada en su artículo 1 por la Ley 23.874 de 1990 incorporando la realización obligatoria de la prueba de rastreo de hipotiroidismo congénito. Ambas reglamentadas por el Decreto 1.316 de 1.994. Disponibles en <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/search.php>

⁴⁹ Modifica artículos 1 y 2 de la ley 23.413 y establece la prueba obligatoria de rastreo para la detección precoz de la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística o mucoviscidosis en niños recién nacidos. Disponible en <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/search.php>

⁵⁰ La disposición define uso compasivo como el uso estrictamente individual, limitado a un paciente, de una droga en las siguientes situaciones: a) Situaciones clínicas: Enfermedades que comprometan la vida del paciente. Enfermedades que evolucionen hacia la invalidez. Enfermedades que incapaciten permanentemente. Enfermedades que deterioren la calidad de vida. b) Situaciones de eventualidad terapéutica: Enfermedades para las que no exista en nuestro país un tratamiento convencional siempre que exista un balance riesgo/beneficio razonable para el paciente. Cuando existiera tratamiento convencional en el país pero el paciente presentara intolerancia al mismo. Cuando existiera tratamiento convencional pero el paciente no hubiera presentado respuesta al mismo. Cuando existiera incompatibilidad para el uso de las drogas existentes en nuestro país. Cuando el paciente hubiera recibido en el exterior una medicación cuyo cambio por un producto comercializado en nuestro país, podría resultarle perjudicial. Cuando una droga aprobada en nuestro país haya sido discontinuada en su comercialización sin que para ello mediaran razones en relación a cuestiones de seguridad, exceptuándose aquel caso que necesite un período de suspensión paulatina en su reemplazo por otra droga, o que deba continuar recibéndola, debido a que se trate de una de las circunstancias referidas anteriormente y en que exista una relación riesgo/beneficio razonable.

La norma establece las condiciones en relación a la droga cuando ésta aún no ha sido autorizada⁵¹ y se encuentre implicada a una enfermedad con riesgo de vida.

En este caso debe existir una base racional en la evidencia científica para concluir que la droga puede ser efectiva para el paciente a quien se desea ofrecer y no exponer al mismo a un riesgo no razonable. La droga debe continuar bajo investigación en por lo menos un ensayo clínico controlado (a menos que todos estos hayan sido completados y el sponsor busque la aprobación de la droga investigada para su comercialización).

La disposición también establece las condiciones en relación a la droga cuando ésta ha sido previamente autorizada⁵² por la autoridad sanitaria de un país extranjero y crea además, un grupo dentro del Departamento de Evaluación de Medicamentos a efectos de evaluar las solicitudes de uso compasivo y los reportes acerca de la eficacia y seguridad de la droga utilizada.

Posteriormente por Disposición 2324 de mayo de 1997, la ANMAT autoriza a las asociaciones civiles con personería jurídica a importar medicamentos para uso compasivo para la venta a sus afiliados previa autorización en la ANMAT.

En el artículo 2 establece los requisitos para el trámite y en el artículo 3 limita las solicitudes estableciendo que podrían ser formuladas dos veces por año como máximo.

⁵¹ Condiciones en relación a la droga si no ha sido anteriormente autorizada.

c.1.1. Debe al menos haber completado la fase II de investigación, para la enfermedad o síntoma que se indica, no considerándose estudios realizados para otras indicaciones.

c.1.2. Debe existir al menos una publicación (publicación de prestigio reconocido) de al menos un estudio clínico.

c.1.3. Debe haberse completado la fase preclínica, con estimulación de los márgenes de seguridad.

c.1.4. El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado de una declaración de fabricante, de un informe con los antecedentes del paciente y la justificación para el uso de la droga firmados por el médico y un consentimiento escrito firmado por el paciente a tratar, acompañado de la información de los motivos por los cuales se usará dicha droga. En el caso de menores o incapacitados deberá firmar el consentimiento escrito el responsable a cargo del mismo.

⁵² Condiciones en relación a la droga si ha sido previamente autorizada:

c.2.1. El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado de una declaración del fabricante, de un informe con los antecedentes del paciente y la justificación para el uso de la droga firmados por el médico tratante y un consentimiento escrito firmado a tratar, acompañado de la información de los motivos por los cuales se usará dicha droga. En caso de menores o incapacitados deberá firmar el consentimiento escrito el responsable a cargo del mismo.

c.2.2. El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado por los trabajos de investigación preclínica, de los ensayos clínicos realizados para la indicación propuesta y el certificado de autorización de la droga en ese país.

Las resoluciones conjuntas del Ministerio de Salud 942/2001 y del Ministerio de Economía 426/2001 establecen la eximición del pago de derechos de importación y de las tasas por servicios portuarios y demás tributos a la importación de medicamentos para uso compasivo. Posteriormente, por Disposición 2621 se incorporó el uso compasivo para psicotrópicos y estupefacientes al incorporar a la normativa nacional la Resolución GMC⁵³ 66/00 relativa al "Control de entrada y salida de sicotrópicos y estupefacientes para uso en casos especiales/uso compasivo de medicamentos en pacientes" publicada en el Boletín Oficial en junio de 2002.

Finalmente, en Junio de 2005 y mediante la Disposición 3315 se establecen las condiciones de excepción para la autorización individual de importación y uso de productos médicos no comercializados en el país en carácter de uso compasivo definiendo el uso compasivo de productos médicos de manera análoga a la Disposición 840/95 para medicamentos.

En Argentina hasta el año 2013 y en base a la Clasificación ATC para un total de 336 importaciones autorizadas por la ANMAT⁵⁴ bajo el régimen de uso compasivo, el 21% correspondieron al rubro varios (código ATC: V); el 19% correspondieron a medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores (comprendidos dentro del código ATC: L); el 15% correspondieron a medicamentos para el sistema nervioso (código ATC: N); el 9,8% correspondieron a medicamentos anti infecciosos (comprendidos dentro del código ATC: J); el 9,5% correspondieron a productos para el sistema digestivo y metabolismo (código ATC: A); el 6,5% correspondieron a medicamentos cardiovasculares (comprendidos dentro del código ATC: C); el 3,9% correspondieron a medicamentos vinculados con la sangre o hematológicos (código ATC: B); el 3,6% correspondieron a medicamentos para el sistema músculo esquelético (código ATC: M); el 2,7% correspondió tanto para medicamentos para el sistema respiratorio como para medicamentos destinados a los órganos sensoriales (incluidos en el código ATC: R y S respectivamente); el 2,4% correspondieron a medicamentos para uso dermatológico (código ATC: D); el 2,1% correspondieron a medicamentos para el sistema hormonal con exclusión de Insulinas y hormonas sexuales (código ATC: H); el 1,8% correspondieron a medicamentos para el sistema génito urinario y

⁵³ Grupo Mercado Común del MERCOSUR.

⁵⁴ Dr. Ricardo Bolaños, Enfermedades Poco Frecuentes (raras) y Enfermedades olvidadas, su acercamiento terapéutico. Presentación en Power Point. Fuente Servicio de Comercio Exterior. DEM.ANMAT. Año 2013.

hormonas sexuales (código ATC: G) y finalmente el 0,6% correspondieron productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes (código ATC: P).

3.7.2. Leyes provinciales y nacionales.

En los últimos años, algunas provincias tomaron la iniciativa con respecto a enfermedades y medicamentos para EPF.

La provincia de Buenos Aires en diciembre del 2010 aprobó la Ley 14.239 la cual declara de interés provincial el diagnóstico, seguimiento e investigación de las denominadas enfermedades raras.

La norma establece el día 28 o 29 de febrero de cada año como Día Provincial de las Enfermedades Raras, con la finalidad de difundir y crear conciencia en la población sobre dichas enfermedades. Las define como aquellas enfermedades que provocan peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia inferior a un caso cada dos mil personas y que implican un alto nivel de complejidad en su diagnóstico y seguimiento, conllevando múltiples problemas sociales.

Crea a través del artículo 4 un Centro Provincial de Referencia destinado a obtener, almacenar información científica y sistematizar material sobre enfermedades raras⁵⁵.

En junio de 2011, la provincia de Chaco aprobó una ley por la cual se establece un Programa de Prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de enfermedades huérfanas y crea el registro de enfermedades huérfanas.

Finalmente el 29 de junio de 2011 es sancionada por el Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina la Ley 26.689, promulgada de hecho el 20 de Julio de 2011, por la cual se promueve el cuidado integral de la salud de las personas con EPF, con el objeto de mejorar

⁵⁵ El Centro creado por el artículo 4º de la presente Ley tendrá los siguientes fines y objetivos:

- a) Obtener y almacenar información científica de enfermedades raras.
- b) Sistematizar material informativo sobre este tipo de enfermedades provenientes de organismos oficiales, y asociaciones no gubernamentales residentes en el país o en el extranjero.
- c) Proporcionar información a quien o a quienes así lo soliciten.
- d) Facilitar el intercambio de experiencias mediante la realización de redes sociales que incluyan tanto a los afectados, sus familiares como la comunidad en general.
- e) Incentivar la docencia e investigación de este tipo de enfermedades.
- f) Toda actividad o acción que permita mejorar la salud de las personas que padecen enfermedades raras.

la calidad de vida de ellas y sus familias e invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherirse a esta ley. .

La Ley 26.689 determina que se consideran dentro de este grupo a las personas cuya enfermedad tiene una prevalencia en la población igual o inferior a uno en dos mil (1 en 2 mil) conforme a la situación epidemiológica nacional.

Establece al Ministerio de Salud de la Nación como autoridad de aplicación de la misma y los gastos que demande su aplicación serán satisfechos a través de partidas que a tal efecto destine anualmente el presupuesto general de la Administración Pública para el Ministerio de Salud de la Nación.

El Ministerio de Salud de la Nación, deberá crear dentro de su ámbito, un organismo especializado en enfermedades poco frecuentes, multidisciplinario, que coordine con las autoridades sanitarias jurisdiccionales la implementación de las políticas, las estrategias y las acciones.

Deberá además, propiciar la participación de las asociaciones de personas con enfermedades poco frecuentes y sus familiares, elaborar un listado de estas enfermedades según la prevalencia en nuestro país el que será ratificado o modificado una vez al año.

También, deberá propiciar la realización de los estudios epidemiológicos además de incluir el seguimiento en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

En el artículo 4to establece que el Ministerio de Salud como autoridad de aplicación, deberá promover la creación de un Registro Nacional con Enfermedades Poco Frecuentes con el resguardo de protección de confidencialidad de datos personales; el desarrollo de centros y servicios de referencia regionales con profesionales con tecnología apropiadas, con la asignación de recursos presupuestarios y la articulación con establecimientos de salud de todos los niveles de complejidad y dentro del marco de estrategia de la atención primaria de la salud. También debe promover el vínculo entre redes de servicios que atienden a niños y adolescentes con EPF con los servicios de atención de adultos a fines de favorecer la continuidad en la atención de las personas afectadas y entendiendo la particularidad de cada etapa.

El Ministerio de Salud debe promover estrategias y acciones de detección de EPF en las consultas de seguimiento y de atención por otros problemas de salud estableciendo

claramente la importancia del incremento de los criterios de sospecha del diagnóstico y beneficiando a los usuarios del sistema de salud.

La Ley establece además, el fortalecimiento y coordinación técnico y financiero de los programas de pesquisa neonatal y detección de enfermedades congénitas en el marco de las leyes 23.413 y 26.279 en coordinación con las autoridades sanitarias provinciales.

En cuanto a los aspectos educativos y de formación el Ministerio de Salud debe contribuir a la capacitación continua de profesionales de la salud y de otros agentes sociales en todo lo concerniente con el cuidado y atención de las personas con EPF. También debe promover la difusión de información a usuarios, familiares, profesionales y técnicos de la salud a través del desarrollo de una red pública de Información en estas enfermedades de acceso gratuito y conectado con otras redes de información nacionales e internacionales.

En cuanto a la integración, la autoridad de aplicación de esta Ley, debe favorecer la participación de las asociaciones nacionales de EPF en redes internacionales de personas afectadas por EPF y sus familias; debe promover la accesibilidad de personas con EPF a actividades deportivas y culturales acordes a sus posibilidades y necesidades y debe además, concientizar a la población en general sobre la importancia de la inclusión social de las personas con EPF y sus familias a partir de estrategias y acciones pertinentes.

Según lo establece el artículo 6 de la mencionada Ley, deben brindar cobertura asistencial a las personas con EPF incluyendo como base las prestaciones que determine el Ministerio de Salud de la Nación las obras sociales enmarcadas en las leyes 23.660 y 23.661, la obra Social de Poder Judicial de la Nación, la Dirección de Ayuda Social para el Personal del Congreso de la Nación, la entidades de medicina prepaga, las entidades que brinden atención al personal de las universidades y todos aquellos agentes que brinden servicios médicos asistenciales a sus afiliados independientemente de la figura jurídica que posean.

A los efectos de comprender a las personas que no se encuentren incluidas en el mencionado artículo 6, el Ministerio de Salud promoverá acuerdos con autoridades jurisdiccionales para proveer atención integral de la salud a las mismas.

En cuanto a los aspectos de desarrollo e investigación, la mencionada ley establece que el Ministerio de Salud debe promover el desarrollo y fortalecimiento de los centros de asesoramiento, atención e investigación en enfermedades de origen genético que incluyan servicios de diagnóstico para los estudios complementarios según pertinencia, promover el

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

desarrollo de tecnologías en coordinación con el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación y finalmente *"promover el desarrollo y la producción de medicamentos y productos médicos destinados a la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y recuperación de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes"*.

Simultáneamente el 29 de junio de 2011 el Senado y la Cámara de Diputados de la Nación sancionaron la Ley 26.688 la cual es promulgada de hecho el 29 de julio de 2011. A través de esta Ley se declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médicos entendiendo los mismos como bienes sociales.

Establece además al Ministerio de Salud como autoridad de aplicación de esta ley cuyo objeto es promover la accesibilidad de medicamentos, vacunas y productos médicos y propiciar el desarrollo científico y tecnológico a través de los laboratorios de producción pública. Define a laboratorios de producción pública como aquellos del Estado nacional, provincial, municipal, y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, también a los laboratorios de las fuerzas armadas y de las universidades de gestión estatal.

Establece en el artículo 9no. que la ANMAT en su carácter de autoridad de contralor y habilitación exigirá a los laboratorios de producción pública el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y control.

Fija esta ley sus objetivos y establece entre ellos como marco de referencia la propuesta de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, definir las prioridades en líneas estratégicas de producción según los perfiles epidemiológicos y estacionales de las regiones de nuestro país, promover la provisión de medicamentos, vacunas y productos médicos que demande el primer nivel de atención y *"promover la investigación, desarrollo y producción de medicamentos huérfanos"*.

Estas 2 leyes instalan en la Argentina un marco legal para el abordaje, tratamiento y resolución del problema. Sin embargo, deben reglamentarse para que el avance sea efectivo y se generen los instrumentos necesarios.

3.7.3. Creación de institutos.

Existen en la República Argentina, instituciones creadas con fuerza de ley dependientes del Ministerio de Salud de la Nación, cuyas actividades contribuyen a mitigar el problema de las enfermedades huérfanas.

El Servicio Nacional de Rehabilitación (SNR), fue creado⁵⁶ en el año 1956 por Decreto 5433/54 bajo el nombre de "Comisión Nacional Permanente para la Rehabilitación de los Lisiados", dependiendo del entonces Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública. A lo largo de años de gestión, el SNR fue modificando sus ámbitos de incumbencia, siendo su actual misión la de "promover y facilitar en todo el país la efectiva implementación de políticas, programas y acciones que fomenten la prevención, promoción, rehabilitación e integración de la persona con discapacidad" y su visión es la de "ser el órgano rector de la normatización y ejecución en políticas de discapacidad y rehabilitación".

El Instituto Nacional de Rehabilitación Psicofísica del Sur⁵⁷ (INAREPS) es transferido en julio de 1976 al entonces Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. A partir de ese momento este instituto fue creciendo y creando un nuevo perfil. Se reactivaron todos los servicios logrando un instituto modelo para la rehabilitación de personas con discapacidades motoras cuya misión es garantizar a las personas con discapacidad la accesibilidad a la rehabilitación, a fin de disminuir el impacto socioeconómico que provoca la discapacidad, mejorar la calidad de vida de las personas y lograr su inclusión social.

El Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas⁵⁸ (HNP) creado en el año 1957, es una institución médico asistencial, que desarrolla tareas de prevención, tratamiento y rehabilitación de la salud, así como actividades docentes y de investigación.

⁵⁶ A consecuencia de la fuerte epidemia de Poliomielitis que azotó al país en la década del 50.

⁵⁷ Dicha entidad se había creado en mayo de 1952 como Centro de Rehabilitación para Niños Lisiados (CERENIL), una entidad privada sin fines de lucro, con la finalidad de asistir a la niñez con secuelas de Poliomielitis. Dicha Entidad centralizó sus esfuerzos en la comunidad dando forma a la aspiración de lograr un centro de rehabilitación el cual se concretó en Sanatorio Escuela, inaugurándose como tal el 23 de marzo de 1958. Está localizado en la ruta 88.

⁵⁸ El Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas surgió como institución para la atención de enfermos con afecciones pulmonares y respiratorias, especialmente Tuberculosis. La planificación edilicia tuvo en cuenta los requisitos que en la época eran esenciales para la atención de estos pacientes: espacios abiertos y balcones para la toma de sol. Sin embargo, el edificio nunca se utilizó para ese fin. En 1958 fue inaugurado como "Instituto

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuenta con un equipo de profesionales especializados abocado a la atención de los pacientes con Fibrosis Quística (FQ).

El equipo se formó con la intención de responder a las necesidades de atención en forma multidisciplinaria del paciente con FQ ya que es indispensable el diagnóstico precoz, el seguimiento y tratamiento adecuado para mejorar su calidad de vida.

El equipo de Fibrosis Quística del Hospital Posadas interviene en programas Nacionales y Provinciales, participando en el registro de pacientes.

El Hospital A. Posadas cuenta con estudios para la sospecha de enfermedad en el recién nacido tales como la pesquisa neonatal. La existencia de un laboratorio de análisis clínicos de rutina con la realización del test del sudor, bacteriológico, ambos indispensables para el diagnóstico y seguimiento, le permite la atención integral del paciente con esta patología.

El Hospital Nacional Baldomero Sommer, creado por Ley 22.964 del año 1983, es el centro de referencia nacional de alta complejidad en la atención y rehabilitación del enfermo afectado por la enfermedad de Hansen (Lepra), ejerciendo la atención médica, social y rehabilitación de los pacientes aún internados y de los asistidos en su domicilio por el Área Programática.

La Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán"⁵⁹ (ANLIS), institución de referencia en el sector salud, desarrolla y coordina acciones de prevención (en sus tres niveles) de la morbi-mortalidad causada por enfermedades infecciosas y enfermedades con base genética o nutricional. La ANLIS fue creada en el año 1996 a través del Decreto Presidencial 1628.

Nacional de la Salud" para el desarrollo de tareas de investigación. Durante esta etapa, se cumplieron tareas asociadas a la investigación experimental y a la investigación clínica, con escaso desarrollo de actividades asistenciales.

En 1968, ante la insuficiencia de centros asistenciales que atendieran el crecimiento demográfico de la región, comenzó a organizarse un Hospital General de Agudos y en 1972 se inauguró como "Policlínico Profesor Alejandro Posadas". Entre 1973 y 1976 tuvo un desarrollo que le dejó su carácter definitivo: ser un hospital abierto, gratuito y de alta calidad asistencial. Este Hospital funciona como Hospital Asociado a la Universidad de Buenos Aires y en él desarrollan actividades la Carrera de Enfermería Profesional y la Unidad Docente Hospitalaria de la Carrera de Medicina. También se desarrollan los Cursos de Especialista de las Carreras de Postgrado.

⁵⁹ El Instituto de Bacteriología, actual sede de la ANLIS recibió sucesivamente los nombres de Instituto Bacteriológico "Carlos G. Malbrán" (1941); Instituto Nacional de Microbiología (1957) e Instituto Nacional de Microbiología "Dr. Carlos G. Malbrán" (1963).

Está conformado por el Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben", el Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo - Epidemias, el Centro Nacional de Control de Calidad de Biológicos, el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, el Instituto Nacional de Producción de Biológicos, el Centro Nacional de Genética Médica y el Centro Nacional de Red de Laboratorios, todos estos ubicados en la Ciudad de Buenos Aires, por el Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" en la ciudad de Mar del Plata, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni" en la ciudad de Santa Fé, el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" en la ciudad de Pergamino y el Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales en la ciudad de Salta.

Es uno de los principales centros de investigación de microbiología en el mundo y en él han trabajado eminentes científicos, tales como los premios Nóbel Doctor Bernardo Houssay y el Doctor César Milstein.

El Instituto Nacional de Medicina Tropical⁶⁰ (INMeT) creado con el objeto de desarrollar planes y acciones tendientes a la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de enfermedades como el Chagas, Paludismo, Dengue, Leishmaniasis Tegumentaria y Visceral, Helmintiasis transmitidas por el suelo, Cólera (enfermedad diarreica epidémica), Fiebre Amarilla, Leptospirosis, Lepra, Esquistosomiasis, las cuales son de alta prevalencia e incidencia actual y/o potencial en la región Tropical y Subtropical argentina.

El Instituto Nacional del Cáncer (INC), es creado el 9 de septiembre de 2010 por Decreto Presidencial 1286.

El INC es responsable del desarrollo e implementación de las políticas de salud y de la coordinación de acciones destinadas a la prevención, reducción de los factores de riesgo, detección temprana, tratamiento, rehabilitación y control del cáncer.

Sus actividades incluyen: la formación de recursos humanos, el establecimiento de un sistema de vigilancia y análisis epidemiológico, la coordinación de políticas públicas a nivel nacional, el trabajo en consonancia con otras instituciones pares de la región y del mundo

⁶⁰ El 28 de octubre de 2009 es sancionada la Ley 26.534 y promulgada de hecho el 25 de noviembre de 2009 a través de la cual se crea el INMeT. El 9 de febrero de 2011 y por Decreto del Poder Ejecutivo 125 se determina la figura jurídica de funcionamiento del Instituto, su competencia específica y organización.

Disponible en <http://www.msal.gov.ar/inmet/index.php/ct-menu-item-2/ct-menu-item-4>

mediante el intercambio de experiencias, capacidades y esfuerzos a efectos de mitigar el problema.

3.7.4. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Creada en agosto de 1992 mediante Decreto 1490 es la Agencia Regulatoria Nacional.

Su jurisdicción abarca todo el territorio nacional, con un régimen de autarquía económica y financiera. Tiene competencia sobre los siguientes productos: medicamentos, alimentos, productos médicos, reactivos de diagnóstico, cosméticos, suplementos dietarios y productos de uso doméstico.

La ANMAT tiene como objetivo principal: *"...garantizar que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos a disposición de la población, posean eficacia (cumplimiento del objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico) seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo) y calidad (respondan a las necesidades y expectativas de la ciudadanía)..."*⁶¹.

Ha suscripto acuerdos y convenios con otras instituciones y organismos públicos y privados, nacionales e internacionales a fin de establecer bases de cooperación en actividades académicas, de investigación y desarrollo, científicas y tecnológicas, a través del intercambio de información y de otras actividades de interés mutuo de las instituciones firmantes.

La ANMAT está reconocida por la Organización Panamericana de la Salud, OPS organismo de la OMS, como Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos⁶².

3.7.5. Registro bajo condiciones especiales.

Con fecha 7 de agosto de 2012 la ANMAT establece la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de los medicamentos destinados a la prevención,

⁶¹ Disponible en http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/que_es_la_ANMAT.asp

⁶² En el marco de una iniciativa de la OMS para promover la acreditación de autoridades nacionales de regulación de medicamentos, la ANMAT fue sometida a un proceso de evaluación por parte de la OPS. La evaluación concluyó el 11 de diciembre de 2009 con la obtención de la certificación de Nivel IV, máxima calificación que se otorga, siendo la primera autoridad reguladora regional en obtenerla. Posteriormente, el 6 de julio de 2011, durante la VI Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) celebrada en la ciudad de Brasilia, la OPS hizo entrega del Certificado de Reconocimiento a la ANMAT por un período de tres años.

diagnóstico y tratamiento de las enfermedades conocidas como Enfermedades Poco Frecuentes y Enfermedades Serias en la Argentina.

La Disposición 4622, publicada en el Boletín Oficial el 10 de agosto de 2012, establece un mecanismo de regulación, fiscalización y control conforme al régimen de Bajo condiciones Especiales.

Define en el Anexo I a las EPF de acuerdo con la Ley 26.689, como aquellas *"cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas, referida a la situación epidemiológica nacional"* y establece las características de las Enfermedades Serias con riesgo de muerte y/o invalidez grave de la siguiente manera:

- a) Enfermedades crónicas, debilitantes para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.
- b) Enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.
- c) Aparición durante el tratamiento de una enfermedad de una resistencia ampliada (refratariedad) a los tratamientos con los agentes actualmente disponibles.
- d) Aparición de una nueva enfermedad que posea efectos severos o riesgo de muerte y para la cual no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.

La Disposición 4622/12, incorpora a las enfermedades que son frecuentes, es decir que tienen alta prevalencia y que presentan un nivel de gravedad para el cual no siempre existen recursos disponibles, eficaces, efectivos y seguros o que los mismos sean inadecuados.

En el Anexo II establece los requisitos a cumplir tales como la información completa al menos de las fases tempranas de investigación (Fase Preclínica y Fases I y/o II de la Farmacología Clínica) y/o de los resultados de los ensayos clínicos realizados con diseños adaptativos cuando corresponda.

En todos los casos deberá además acreditarse mediante evidencia fehaciente y completa que el medicamento cuyo registro se solicita ha sido categorizado como medicamento huérfano, o destinado para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de EPF y/o ES.

El solicitante deberá presentar un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEEyS), para evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento, el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, dando intervención al Departamento de Farmacovigilancia.

El plan debe contemplar el registro de pacientes tratados con el medicamento y el circuito de prescripción/dispensación. Esta información servirá para la retroalimentación de bases de datos de eficacia y seguridad nacionales e internacionales. El interesado en obtener el registro debe presentar los informes periódicos con la frecuencia que para cada caso se determine.

La ANMAT podrá incluir al medicamento en un Plan de Farmacovigilancia Intensiva cuando lo considere necesario.

En todos los casos, deberá obtenerse el consentimiento informado por escrito, otorgado por el paciente o sus representantes legales, en el que se describa el alcance de los beneficios y riesgos del tratamiento. Además debe presentar una guía de manejo de la medicación destinada a los profesionales de la salud, a los pacientes y/o a aquellos que los asisten, a efectos de disminuir los errores con la medicación.

El otorgamiento del registro del medicamento y la determinación del plazo de vigencia del certificado correspondiente, será evaluado caso por caso conforme a las características particulares de la droga involucrada, la complejidad de la enfermedad a tratar y la información presentada sobre las fases de su desarrollo.

Crea a través del artículo 5, una Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos⁶³ para los trámites presentados como Bajo Condiciones Especiales.

⁶³ Las funciones de la Comisión serán:

- a) Analizar la información y documentación presentada de un medicamento que se pretenda inscribir en el Registro de Especialidades Medicinales "Bajo Condiciones Especiales".
- b) Asignación de la categoría de inscripción Bajo Condiciones Especiales.
- c) Análisis y evaluación de la información y documentación presentada para respaldar la solicitud, sobre la base de los hallazgos preclínicos y clínicos obtenidos.
- d) Dictaminar la oportunidad, mérito y conveniencia de la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales de un medicamento "Bajo Condiciones Especiales"

La Disposición 4622/12 es parte de, e instrumenta una política pública y provee un procedimiento o marco legal para la iniciativa privada o pública.

Afecta dentro de la sociedad civil al enfermo y a su entorno inmediato que a futuro podrían contar con un tratamiento específico, y pretende beneficiar a la sociedad misma por las implicancias de estas enfermedades, sus costos y el uso inadecuado de los recursos disponibles.

Las obras sociales u organizaciones del seguro de salud privada y estatal podrían disponer de tratamientos específicos o protocolizados para estas enfermedades.

Establecido el marco legal y sobre la base de que los costos para investigar y poner el medicamento específico a disposición del paciente no son recuperables en términos económicos, se plantea una nueva dificultad y es resolver cuáles serían los incentivos y/o los mecanismos de promoción y fomento para su desarrollo.

3.8. Definiciones teóricas.

Incentivo: estímulo o aquello que mueve a hacer algo.

Mecanismos de promoción y fomento para el desarrollo: instrumentación que hace efectivos los incentivos en términos económicos.

Centros de investigación especializados: centros de estudios dedicados al estudio de un tema específico, generador de documentos, ejecutor de investigaciones realizadas con rigurosidad científica y organizador de seminarios y eventos de educación y difusión.

3.9. Formulación de hipótesis.

La generación de incentivos para la investigación y desarrollo; la conformación de centros de investigación especializados dedicados a patologías específicas; el establecimiento de mecanismos de promoción tales como el reconocimiento del registro y autorización para la comercialización en los países de los estados partes del Mercado Común del Sur (MERCOSUR), facilitará el desarrollo de medicamentos para Enfermedades Poco Frecuentes y Enfermedades Serias debido a la recuperación de la inversión en términos económicos.

4. Metodología.

4.1. Definición operacional de las variables y categorías.

Definición conceptual: la variable que se desea evaluar son los incentivos para la investigación, desarrollo y registro de medicamentos caracterizados por su orfandad.

Estos incentivos se clasifican en 4 categorías conforme al objetivo general planteado:

- 1.- Económicas: como créditos fiscales, ayudas de investigación, etc.
- 2.- Regulatorias: simplificación del proceso de registro y autorización.
- 3.- Operativas:
 - 3.1- Destinados al paciente y su entorno inmediato: nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas; generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos
 - 3.2- Destinadas al equipo de salud y centros de salud: implementación de plataformas virtuales de información y capacitación; generación de guías / protocolos de tratamiento y seguimiento.
- 4.- Comerciales: exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo. Compras públicas. Registro simultaneo en los países que integran el MERCOSUR.

4.2. Descripción del ámbito de estudio

Recopilación bibliográfica, instalaciones de la Universidad Isalud. Organismos de la Administración Pública. Fundación Geiser. Fundación Mundo Sano. Centro de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein (Conicet – Fundación Cassará). Organizaciones de la Sociedad Civil. Cámaras y laboratorios de especialidades medicinales. Nobeltri, investigaciones clínicas. Universidad Austral.

4.3. Tipo de estudio y diseño.

Evaluación cualitativa, descriptiva y exploratoria.

Análisis de documentos: leyes, decretos, resoluciones, disposiciones, reglamentos, decisiones administrativas, informes, periódicos, comunicados, artículos científicos, publicaciones de congresos, etc. tanto del ámbito internacional como nacional.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuestionarios pre determinados para la recolección de datos.

Entrevistas con informantes claves, referentes en el tema.

Elaboración de cuadros resumidos y cuadros comparativos.

4.4. Cuestionario para la recolección de datos.

El cuestionario empleado se incluye en el Anexo en el punto 9.1.

Se formularon un total de 27 preguntas con la finalidad de profundizar no solo en las variables planteadas y sus categorías sino a efectos de conocer la opinión de estos expertos en relación con los objetivos planteados en el presente trabajo de investigación.

Las preguntas abordan diferentes aspectos vinculados con la legislación nacional e internacional; con la formación en el equipo de salud; la disponibilidad o existencia de centros especializados, guías de orientación y/o protocolos específicos; el rol de las asociaciones de pacientes; profundiza sobre quién o quienes deben investigar, desarrollar y producir medicamentos caracterizados por su orfandad además de los incentivos.

4.5. Población objetivo.

Entrevistas con referentes y actores clave; industria farmacéutica privada radicada en Argentina.

4.5.1. Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron los laboratorios de la industria farmacéutica agrupada en tres cámaras: Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA) y Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA).

Estas cámaras agrupan laboratorios farmacéuticos que realizan I&D.

Se excluye a efectos de minimizar el sesgo de selección, a los laboratorios agrupados en la Cámara Argentina de Medicamentos de Venta libre CAPEMVeL y Cámara Argentina de Productores de Medicamentos Genéricos y de Uso Hospitalario (CAPGEN) entendiendo la diferencia de interés en cuanto al mercado comercial; experiencia y conocimiento en el tema de investigación.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Se excluye además, a los laboratorios de producción pública de medicamentos. En este caso y conforme a las categorías definidas, aun cuando las mismas aplican para laboratorios de producción pública, debería incluirse una quinta categoría referente a régimen de promociones y beneficios en la carrera administrativa en el estado, categoría que no se desarrollará en este estudio.

Respecto al sesgo de confusión y sesgo de clasificación o información se considera evitable a través de cuestionarios pre determinados diseñados para las entrevistas.

4.5.2. Fuentes primarias.

Para la presente investigación se evaluara la situación mundial y nacional en lo referente a medicamentos destinados a EPF y ES.

Dicha evaluación se realizara a través de la información recogida a través de la expresión directa y postura de los referentes y actores relacionados al tema.

También a través de la información recogida de diferentes páginas web directamente vinculadas al tema de investigación.

Página web de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Sanitaria, Argentina.

Página web de la FDA "Productos Farmacéuticos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica (Libro Naranja-OB)

Página web de la FDA, Lista OOPD de Designaciones Huérfanas y aprobaciones.

Página web de Comité de Expertos de la UE en Enfermedades Raras.

Página web de la Oficina Europea del Medicamento, EMA.

Página web de EURORDIS.

Portal de ORPHANET.

Otras vinculadas al tema en estudio y de rigor científico para la investigación.

4.5.3. Fuentes secundarias.

Se realizara una evaluación a través del análisis de documentos y de la recopilación de información secundaria referente al tema en estudio.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Bibliografía, publicaciones de origen nacional, internacional, de la Organización Mundial de la Salud, Congresos, etc.

Normativas, guías, leyes nacionales e internacionales.

4.5.4. Plan de análisis de los resultados.

Análisis comparativo de las estrategias establecidas en países que implementaron una política para medicamentos para estas enfermedades.

Análisis y discusión de los resultados obtenidos a través de las entrevistas y/o cuestionarios correspondientes a la investigación de campo.

Identificación de los incentivos que resultan de interés según sus categorías: económicos, regulatorios, operativos y comerciales.

"La marca principal de un genio no es la perfección sino, la originalidad para abrir nuevas fronteras"

Arthur Koestler

5. Desarrollo

5.1. Medicamentos para enfermedades huérfanas en países de alta vigilancia sanitaria: Legislación

El marco normativo más consolidado referente a medicamentos caracterizados por su orfandad lo ofrecen las legislaciones norteamericana y europea.

The "Orphan Drug Act" (ODA), o Ley de Medicamentos Huérfanos en Estados Unidos, es la legislación pionera sobre este tema en el mundo.

Cronológicamente le siguió Japón, Australia y la Unión Europea tal como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Principales Normativas internacionales sobre Medicamentos Huérfanos.

Años después	Año	País	Normativa
	1983	Estados Unidos	Ley de Medicamentos Huérfanos
10	1993	Japón	Enmiendas a la Ley de Asuntos farmacéuticos
14	1997	Australia	Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos
17	2000	Unión Europea	Reglamento 141/2000

Fuente: Elaboración propia.

5.1.1. Ley de medicamentos huérfanos en Estados Unidos

Cuatro acciones se desprenden de la lectura de esta norma:

1. Definió a estos medicamentos
2. Reguló los mecanismos para su evaluación y aprobación
3. Estableció a fin de lograr su puesta en el mercado los incentivos para su desarrollo

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

4. Creó el Consejo de Medicamentos Huérfanos (Orphan Products Board), cuerpo para la coordinación y control de las políticas gubernamentales en el área. Actualmente son llevadas a cabo por la Office of Orphan Products Development (OOPD) u Oficina para el Desarrollo de Productos Huérfanos dependiente del Departamento de Salud y Servicios Humanos de la FDA.

En los Estados Unidos, conforme a la ley, un medicamento es considerado huérfano cuando está *"destinado a una enfermedad rara que afecte a menos de 200.000 personas en los Estados Unidos o afecte a más de 200.000 personas en los Estados Unidos y para la cual no hay una expectativa razonable de que el costo de desarrollar y hacer disponible en los Estados Unidos un medicamento para tal enfermedad sea recuperado por las ventas de dicho medicamento en los Estados Unidos"*⁶⁴.

La Ley establece que para que un medicamento pueda recibir los beneficios de un Medicamento Huérfano deba atravesar un proceso que consta de dos etapas: Designación y Aprobación.

Designación

La designación como medicamento huérfano puede solicitarse en cualquier momento del desarrollo previo a la solicitud de comercialización (US CFR, 2013)⁶⁵.

Para solicitar la designación como huérfano, la empresa farmacéutica debe certificar que el producto está destinado a una enfermedad rara identificada con especificidad, describir la enfermedad, describir las indicaciones y establecer las razones por las cuales sería necesaria la nueva terapia.

El solicitante debe describir al medicamento, argumentar científicamente el uso para la enfermedad rara incluyendo la información pre clínica de los estudios de laboratorio, las investigaciones clínicas y cualquier otra información relevante aun cuando esta no sea concluyente.

⁶⁴ El límite de prevalencia para una enfermedad rara es 7,5 / 10 000. United States Code (1994) Title 21, Section 360bb, Subsection a, Paragraph2 op.cit.

⁶⁵ Title 21 "Food and Drugs" , Part 316"Orphan Drugs", Subpart C "Designation of an Orphan Drug", Section 23"Timing of requests for orphan-drug designation; designation of already approved drugs".

También se requieren de trabajos científicos pudiendo estar publicados o no; el resumen de la situación regulatoria e historia de comercialización en Estados Unidos u otros países y la demostración de que la enfermedad para la que se destina el medicamento afecta a menos de 200.000 personas en los EE.UU. o caso contrario la demostración con documentación referenciada de que no existe expectativa razonable de recuperación a través de las ventas de los costos de investigación y desarrollo.

Un sponsor puede solicitar la designación para:

- Una droga no aprobada previamente
- Una nueva indicación huérfana de un medicamento ya aprobado independientemente de que la autorización anterior fue para una indicación de medicamento huérfano.
- Un medicamento que no sea igual a uno ya aprobado para la misma enfermedad rara siempre que pueda presentar una hipótesis válida de que su medicamento puede ser clínicamente superior al aprobado (US CFR, 2013)⁶⁶.

Incentivos y aprobación

Los incentivos que ha instrumentado la FDA a través de la normativa antes de la aprobación son:

1.- Proveer asesoramiento a las compañías farmacéuticas en lo relativo al proceso de aprobación. El sponsor de un Medicamento Huérfano puede solicitar que la secretaría de Salud y Servicios Humanos le proporcione recomendaciones escritas para las investigaciones clínicas y no-clínicas a realizar con el medicamento (US CFR, 2013)⁶⁷.

2.- Conceder exenciones impositivas ya que los patrocinantes pueden reclamar hasta un 50% de los costos de los ensayos clínicos como créditos contra impuestos debidos "*tax credits*"(US CFR, 2013)⁶⁸.

⁶⁶ Title 21 "Food and Drugs" , Part 316"Orphan Drugs", Subpart C "Designation of an Orphan Drug", Section 20"Content and format of a request for Orphan Drug designation".

⁶⁷ Title 21, Section 360aa, Subsection a, Paragraph2.

⁶⁸ Title 26, Section 45C, Supp.III.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

3.- Subsidiar los ensayos clínicos necesarios a través de la implementación de los "grants" y de la participación en contratos con entidades públicas o privadas para contribuir a sufragar los costos de los mismos siendo administrado este programa de subsidios por la OOPD.

El programa alienta el desarrollo de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos o alimentos medicinales para las enfermedades raras (US CFR, 2013)⁶⁹.

Existen además en EE.UU. programas de evaluación rápida no específicos de medicamentos designados como huérfanos pero destinados a facilitar el desarrollo y revisión de productos para las enfermedades serias y amenazadoras de la vida a los cuales los sponsors pueden apelar denominados como "fast track program"⁷⁰ convirtiéndose este mecanismo en un incentivo más para su desarrollo.

Los medicamentos huérfanos, al igual que todos los medicamentos de uso humano, deben demostrar eficacia, seguridad y calidad.

Una de las características de estas enfermedades es el menor número de pacientes que se puede reclutar para los ensayos clínicos y en muchos casos este medicamento en cuestión puede llegar a ser el único tratamiento disponible.

Para resolver esta cuestión la FDA permite el uso del mismo previo a la autorización definitiva de comercialización por medio de 2 mecanismos:

1.- Como "nueva droga de investigación para tratamiento" (Treatment Investigational New Drug o t-IND). En este caso el medicamento debe estar destinado al tratamiento de una enfermedad seria y que sea una amenaza para la vida, no debe haber disponible otro medicamento o tratamiento y el producto debe encontrarse en una etapa activa de su aprobación para la comercialización como lo es la etapa del ensayo clínico (US CFR, 2013)⁷¹.

2.- Bajo un "protocolo abierto". Es así que si el medicamento es designado como huérfano la FDA alentará al sponsor en el diseño de protocolos de investigaciones clínicas que permitan

⁶⁹ Title 21, Section 360ee, Subsection a. Enmiendas de 1985 y 1990

⁷⁰ United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Fast-track drug development programs.

⁷¹ Title 21 "Food and Drugs" , Part 312 "Investigational New Drug Application", Subpart E "Drugs intended to Treat Life-threatening and Severely-debilitating Illnesses", Sections 80 – 88.

incorporar personas enfermas que necesitan el medicamento y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente por medicamentos alternativos disponibles (US CFR, 2013)⁷².

Un incentivo adicional establecido es el "fee waivers" o la exención arancelaria establecidas para las solicitudes de comercialización de acuerdo con lo establecido en el párrafo 1 inciso "d" del artículo 736 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos.

No gozan de exención específica las tasas iniciales y anuales del producto.

Posterior a la aprobación existe un incentivo adicional instrumentado por la FDA que consiste en:

- La recuperación financiera de los gastos de inversión de los patrocinantes a través del otorgamiento exclusivo de derechos de comercialización durante 7 años.

Este constituye el principal incentivo que ofrece la Ley ya que si la secretaría aprueba una solicitud de medicamento para una enfermedad rara no puede aprobar otra solicitud de dicho medicamento para la misma enfermedad a otra persona durante ese período de tiempo. Esta protección (Dear, Lilitkarntakul, & Webb, 2006) es superadora de la protección dada por una patente ya que requiere demostrar solamente el estatus de orfandad y no de novedad. El incentivo de exclusividad de mercado rige a partir de la aprobación del producto (US CFR, 2013)⁷³.

Otra característica de esta Ley es que varios sponsors pueden recibir el beneficio de designación pero solo quien obtiene la completa aprobación por parte de la FDA recibe los 7 años de comercialización exclusiva.

La ley también permite que otro sponsor solicite la aprobación de la FDA de un medicamento diferente para la misma enfermedad o del mismo medicamento para otra enfermedad rara, pero debe demostrar entonces que su medicamento es diferente y superior (Bohrer & Prince, 1999).

Existen 2 excepciones a los años de exclusividad (US CFR, 2013)⁷⁴:

1.- Que el titular del producto no pueda proveer suficientemente a los pacientes.

⁷² Title 21, Section 360dd.

⁷³ Title 21, Section 360cc, Subsection a.

⁷⁴ Title 21, Section 360cc, Subsection b, Paragraph 1.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

2.- Que el titular del producto permita posteriores autorizaciones.

Oficina para el Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD): funciones

La Oficina para el Desarrollo de Productos Huérfanos tiene como misión avanzar en la evaluación y desarrollo de productos (medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos o alimentos) que demuestran una promesa para el diagnóstico y / o tratamiento de enfermedades raras o condiciones.

En el cumplimiento de esa tarea, la OOPD evalúa la presentación de datos científicos y clínicos de los patrocinadores para identificar y designar productos prometedores para enfermedades raras y para seguir avanzando en el desarrollo científico de tales productos médicos prometedores.

La oficina también trabaja en temas de enfermedades raras con las comunidades médicas y de investigación, organizaciones profesionales, instituciones académicas, agencias gubernamentales, la industria y los grupos de pacientes de enfermedades raras.

La OOPD tiene entre sus funciones:

- 1.- Revisar y aprobar las solicitudes iniciales para las designaciones de medicamentos huérfanos.
- 2.- Rever los 7 años de exclusividad de mercado.
- 3.- Coordinar los diseños de los estudios de investigación para el desarrollo de medicamentos huérfanos.
- 4.- Alentar a los sponsors a conducir ensayos clínicos en forma de "protocolos abiertos" de manera de suministrar el medicamento con la mayor rapidez a los pacientes afectados.
- 5.- Administrar el programa de "grants" (Rhode, 2000).

5.1.2. Normas de la Comunidad Europea

El Consejo del 16 de diciembre de 1999 sobre productos medicinales huérfanos, el Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo, el Reglamento (CE) N° 847/2000 de la Comisión del 27 de abril del 2000 constituyen la base normativa que delineó la política europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Se limita a medicamentos según la Directiva 65/65/CEE y no alcanza a dispositivos médicos ni a suplementos dietarios.

El Reglamento 141/2000 en su artículo 1 define su propósito al establecer “*un procedimiento para toda la comunidad para la designación de medicamentos como medicamentos huérfanos y proveer incentivos para la investigación, el desarrollo y colocación en el mercado de medicamentos huérfanos designados.*”

El Reglamento en los vistos y considerandos declara que todos los pacientes deben tener acceso a tratamientos de la misma calidad independientemente de la rareza de la enfermedad y define a los medicamentos huérfanos como aquellos destinados a enfermedades de ocurrencia tan infrecuente, tal que el costo de su desarrollo no se recuperaría a través de las previsibles ventas, no desarrollando la industria farmacéutica tales medicamentos bajo condiciones normales de mercado.

Designación

El artículo 5 se refiere a la designación de Medicamento Huérfano y establece que el sponsor puede solicitar la designación de un medicamento como huérfano a la EMA en cualquier momento del proceso de desarrollo. La EMA evaluará la solicitud, informará al Comité y este deberá expedirse dentro de un plazo de 90 días.

Si fuera negativo, el sponsor lo puede apelar ante el Comité disponiendo de un plazo de 90 días y el Comité debe revisar su veredicto.

Terminada esta etapa, la EMA remite la opinión final del Comité a la Comisión Europea de Salud Pública esta debe tomar una decisión dentro de los 30 días de recibida.

En el artículo 3.1, establece el criterio a utilizar para la designación⁷⁵. Un medicamento será designado como Medicamento Huérfano si su sponsor puede establecer:

a.- Que está destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad seria y crónica, amenazante de vida o que sea crónicamente debilitante, que afecte a no más de 5 de cada 10.000 personas en la comunidad⁷⁶ al momento de realizarse la solicitud o

⁷⁵ Procedure for Orphan Medicinal Product Designation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003769.pdf

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

b.- Que esté destinada al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad seria y crónica amenazante de vida o que sea crónicamente debilitante en la comunidad y que sin incentivos sea poco probable que la comercialización del medicamento en la comunidad genere un retorno económico suficiente como para justificar la necesaria inversión y

c.- Que no exista un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad que haya sido previamente autorizado en la comunidad o, si tal método existe, que el medicamento provea de un beneficio significativo a aquellos afectados por la enfermedad.

Incentivos y autorización

En los artículos 6, 7, 8 y 9 del Reglamento se describen los incentivos y beneficios para su desarrollo.

Estos incluyen:

1.- Asistencia para el protocolo, el sponsor puede solicitar el asesoramiento de la Agencia para la realización de los estudios que permitan demostrar la calidad, seguridad y eficacia previamente a la autorización de comercialización.

2.- Exenciones arancelarias para la autorización de comercialización que comprenden aranceles para actividades de pre autorización tales como asistencia protocolar, solicitud de autorización de comercialización e inspecciones y además exenciones arancelarias en la post autorización tales como aranceles anuales y modificaciones.

3.- Exclusividad en el mercado.

Este incentivo es el incentivo prioritario que en este caso particular alcanza el periodo de 10 años. Sin embargo este periodo de 10 años puede reducirse a 6 si se dejan de cumplir los requisitos de designación establecidos en el artículo 3 o si se demuestra que la rentabilidad es suficiente como para justificar el retiro de la exclusividad comercial.

La exclusividad en el mercado puede interrumpirse en cualquier momento si:

⁷⁶ La guía para el cálculo y la presentación de la prevalencia de las enfermedades raras se encuentra como Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003773.pdf

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- a) El titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano da consentimiento a un segundo solicitante.
- b) El titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano no puede abastecer suficiente cantidad del medicamento.
- c) Un segundo solicitante puede demostrar en su solicitud que aunque el medicamento es similar al autorizado, este es más seguro, más eficaz o clínicamente superior.

El Reglamento 847/2000 aclara algunos de estos conceptos y establece las disposiciones de aplicación de los criterios de designación de los medicamentos huérfanos, reglas precisas de la información requerida y una lista de definiciones entre ellas los conceptos de medicamento similar y superioridad clínica (Comunidad Europea, 2000).

La EMA publica guías destinadas a los sponsors para la solicitud de las designaciones y solicitud de los incentivos.

En el año 2007, la FDA y la EMA implementaron un formulario común para la solicitud de designación de un medicamento como huérfano⁷⁷.

El Reglamento 141/2000 establece en el artículo 5to cuando un medicamento huérfano será retirado del Registro de Medicamentos Huérfanos en la CE pudiendo deberse a:

- 1.- Que sea solicitado por el sponsor.
- 2.- Se compruebe que los criterios del artículo 3 no se cumplen antes de la autorización para la comercialización.
- 3.- Finalización del periodo de exclusividad en el mercado.

Comité para Medicamentos Huérfanos (COMP): funciones

El Comité para Medicamentos Huérfanos (Committee for Orphan Medicinal Products, en inglés), fue creado por el Reglamento 141/2000 a través del artículo 4to.

Este Comité funciona dentro de la EMA, (European Medicines Agency, en inglés).

Sus principales funciones son:

⁷⁷ Common EMEA/FDA Application for Orphan Medicinal Product Designation. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048361.pdf>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- 1.- Examinar las solicitudes de designación.
- 2.- Asesorar a la Comisión Europea de Salud Pública acerca de todas las cuestiones vinculadas a la política de Medicamentos Huérfanos.
- 3.- Asistir a la Comisión para establecer vínculos internacionales en asuntos relacionados a Medicamentos Huérfanos y con organizaciones de pacientes.
- 4.- Asistir a la Comisión en la redacción de guías detalladas.

Una de las particularidades en la constitución del COMP es que además de estar integrado por un representante de cada Estado Miembro, hay tres miembros nombrados que representan a organizaciones de pacientes y otros tres miembros establecidos por la Comisión sobre la base de las recomendaciones de la agencia.

5.1.3. Enmienda a la Ley de asuntos farmacéuticos. Japón

El segundo país en implementar una política de desarrollo de medicamentos huérfanos fue Japón a través de la enmienda a la Ley de asuntos farmacéuticos que se hizo efectiva en octubre de 1993 (Shiragami, Makoto, 2000).

Para la legislación Japonesa, un medicamento huérfano se define como tal cuando cumple con las siguientes condiciones (Department of Health and Aged Care, 2001):

- 1.- Está destinado a tratar una enfermedad que afecta a menos de 50.000 individuos que se corresponde con la máxima incidencia de cuatro por diez mil.
- 2.- La enfermedad debe ser incurable. No hay otro producto alternativo u otra intervención disponible, o se espera que el nuevo producto tenga una eficacia muy superior o un mayor perfil de seguridad en comparación con los medicamentos o intervenciones ya existentes.
- 3.- El medicamento tiene una alta probabilidad de un desarrollo exitoso, al menos teóricamente; es decir debe parecer factible que, siguiendo el plan de desarrollo, se pueda llegar a la aprobación del medicamento.

El programa no distingue entre Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Designaciones

El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) es el responsable de las designaciones tomando como base el informe realizado por el Consejo Central de Asuntos Farmacéuticos.

El Ministerio de Salud fija una prioridad alta para la revisión y designa al medicamento huérfano como tal en un período inferior a 1 año.

Para recibir la designación de huérfano, los patrocinadores deben facilitar los siguientes datos a las autoridades (Orphanet, 2014):

- 1.- Tamaño estimado de la población de pacientes
- 2.- Estudios no clínicos y fase clínica temprana
- 3.- Protocolo de desarrollo

El estatus de medicamento huérfano puede ser retirado si no se satisfacen completamente las condiciones de la licencia.

Incentivos y autorización

La legislación japonesa también fija incentivos para su desarrollo, estos son (Department of Health and Aged Care, 2001):

- 1.- Extensión de períodos de re evaluación.

En Japón luego de 6 años para cualquier nueva entidad química y luego de 4 años para una nueva indicación, se requiere una re-evaluación en la post comercialización para decidir si el medicamento debe seguir vigente o si es necesario reexaminar la seguridad o modificar la indicación.

En el período que el medicamento no requiere la re-evaluación a cualquier otra compañía que quiera aplicar para la aprobación del mismo medicamento se le pide una solicitud completa de nuevo medicamento. De esta manera se asegura la exclusividad en el mercado ya que los medicamentos genéricos no pueden autorizarse mediante un procedimiento abreviado.

Para el caso de los medicamentos huérfanos el plazo se extiende a 10 años.

- 2.- Créditos impositivos, los sponsors pueden deducir un 6% de los gastos autorizados y hasta un 10% del total de la carga impositiva de la corporación. El% es inferior comparativamente con la legislación de los Estados Unidos pero aplica tanto a estudios no clínicos como estudios clínicos.
- 3.- Asistencia protocolar para el desarrollo de los protocolos y la presentación de la solicitud. Se realizan audiencias previas a la presentación de las solicitudes.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

4.- Se otorgan grants de hasta el 50% de los costos directos que aplican a estudios clínicos y no clínicos. Estos solo son accesibles a compañías farmacéuticas no a instituciones académicas.

Los sponsors deben devolver un porcentaje negociado de las ventas que generen los medicamentos huérfanos (solo cuando recibieron grants) para cubrir los gastos del programa.

5.- Procedimiento "fast track", un medicamento designado como huérfano tiene un tiempo de evaluación acelerado.

La agencia farmacéutica y de dispositivos médicos: funciones

En Japón, la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos (Pharmaceutical and Medical Device Agency), PMDA antes conocida como KIKO u OPSR, provee asesoramiento sobre estudios clínicos de nuevos medicamentos y dispositivos médicos, realiza revisiones para la aprobación de los productos y monitorea la confiabilidad de la información contenida en las aplicaciones (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association., 2007)

5.1.4. Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos. Australia.

El programa australiano tuvo y tiene su base en el programa de Estados Unidos. En 1997 y como consecuencia de conversaciones mantenidas por la Administración de Bienes Terapéuticos (TGA) con la Oficina para el Desarrollo de Medicamentos Huérfanos (OODP) de la FDA se realizan adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos de Australia estableciéndose un programa nacional de desarrollo de medicamentos huérfanos.

Los objetivos del programa de medicamentos huérfanos son asegurar la disponibilidad de una amplia gama de tratamientos para las enfermedades raras y permiten a la Administración de Bienes Terapéuticos Australianos (TGA) usar la información desde la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos del Programa de Medicamentos Huérfanos como una parte del proceso de evaluación australiano.

La parte 1 de las regulaciones define enfermedad rara como una enfermedad o condición que afecte a no más de 2000 individuos en la población Australiana⁷⁸.

Son considerados también huérfanos otros medicamentos cuya comercialización no es viable cuando su uso en la población de pacientes está indicado, y tiene un fundamento racional aceptable para su indicación. La sub regulación 16 H Orphan Drug de la parte 3B de las regulaciones establece (Department of Health and Aged Care, 2001):

1.- Un medicamento, vacuna o agente de diagnóstico "*in vivo*" es un medicamento huérfano si cumple con esta regulación.

- a) Debe destinarse a tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad rara o
- b) No debe estar comercialmente disponible para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad rara.

2.- No se considera un medicamento huérfano si cualquiera de las siguientes personas u organismos ha negado su aprobación para el uso en la enfermedad por razones relacionadas a la seguridad del medicamento:

- a) La secretaría
- b) La FDA de Estados Unidos.
- c) La Agencia de Control de Medicamentos del Reino Unido
- d) El Bureau de Evaluación Farmacéutica de Canadá
- e) La Agencia de Productos Médicos de Suecia
- f) El Consejo de Evaluación de Medicamentos de Holanda
- g) la Agencia Europea del Medicamento.

3.- No es un medicamento huérfano si ya ha sido registrado para el uso o enfermedad antes del 1 de enero de 1998.

4.- Podría sin embargo haber sido registrado antes del 1 de enero de 1998 para otra indicación o uso.

⁷⁸ Siendo la población aproximadamente de 18 millones de habitantes el límite de prevalencia para las enfermedades raras: 1,1-1,2/10. 000.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

La principal característica del programa Australiano es que está basado en estrecha colaboración de la TGA con la FDA de los Estados Unidos.

El programa Australiano tiene en cuenta las evaluaciones de medicamentos huérfanos de la FDA. Se establecen también criterios adicionales para identificar y evaluar los medicamentos huérfanos en Australia que no hayan sido evaluados en los Estados Unidos o no se correspondan con el criterio de los EE.UU.

No se incluye el concepto de enfermedad seria o amenazadora de la vida.

No incluye a dispositivos médicos ni a alimentos.

Incentivos

El Programa de Medicamentos Huérfanos Australianos ayuda a los fabricantes a salvar el alto coste de comercialización de los medicamentos cuya comercialización se ha demostrado inviable debido al escaso número de pacientes.

Los incentivos del programa australiano comprenden:

1.- Exenciones arancelarias, exime de la presentación de aranceles para la presentación y evaluación del registro sanitario y sin tarifas de inscripción anual.

No exime de la presentación de aranceles en los trámites de modificación posteriores al registro tales como un cambio de sitio de elaboración, excipientes, rotulado.

2.- Evaluación prioritaria, si bien esto no se encuentra en el cuerpo de la norma es de tipo operativo y los evaluadores procesan primero estas solicitudes⁷⁹.

3.- Asistencia protocolar, si el solicitante así lo requiere, aunque este es también un beneficio para la solicitud de otros medicamentos.

4.- Una exclusividad de 5 años, bajo las consideraciones de la jurisdicción Australiana.

No existe ninguna ley específica concerniente a la ley de propiedad intelectual para medicamentos huérfanos. Se aplica el mismo estatus legal a los medicamentos huérfanos que al resto de medicamentos registrados en Australia.

El programa no incluye "*grants*" ni créditos impositivos.

⁷⁹ Congreso de Eurordis 2012. Bruselas. Bélgica.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

La TGA cubre todos los costes del proceso de designación de medicamentos huérfanos con otras partidas del presupuesto sanitario global.

Australia tiene un *Programa de Beneficios Farmacéuticos* que subvenciona para hacer algunos medicamentos viables económicamente.

El lugar que ocupan los medicamentos huérfanos en ese programa está en debate entre las Autoridades de la Sanidad Australianas.

Unidad de Medicamentos Huérfanos: funciones

Con la implementación del programa la Administración de Bienes Terapéuticos generó la Unidad de Medicamentos Huérfanos en la División de Evaluación y Seguridad de Medicamentos (Drug Safety and Evaluation Board, DSEB).

Posteriormente en julio de 2000 las unidades de evaluación del DSEB responsables de cada grupo terapéutico designan y se encargan del registro de los medicamentos huérfanos.

Una vez que se concede la denominación Huérfano la TGA dispensa las tarifas de evaluación, de ese modo se elude el principal impedimento para hacer disponibles estos medicamentos cruciales.

También hay establecido un camino de evaluación diferente para la aprobación de medicamentos huérfanos.

Uno de los propósitos más importantes del programa es la posibilidad de hacer disponibles los medicamentos para tratar la lepra y el tracoma que afectan a los aborígenes⁸⁰.

5.1.5. Autorizaciones y reconocimiento regulatorio en los países que integran la Comunidad Europea.

Dentro de los países que integran la Comunidad Europea, existen cuatro procedimientos para que un medicamento pueda obtener una autorización de comercialización:

1.- Procedimiento Nacional: El solicitante presenta a la Agencia Sanitaria el expediente con toda la información para la autorización de comercialización del medicamento en ese país.

⁸⁰ Portal de Orphanet. Medicamentos Huérfanos en Australia. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Ing=ES&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_AUS

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

2.- Procedimiento Descentralizado: El solicitante presenta su solicitud de autorización de forma simultánea en varios países de la Unión Europea. Las distintas Agencias evalúan el medicamento de forma coordinada, actuando una de ellas como Agencia coordinadora o de referencia y, al final del proceso todas las Agencias emiten una autorización idéntica y válida para su territorio de competencia.

3.- Procedimiento de Reconocimiento Mutuo: Es el que se utiliza cuando un medicamento tiene ya una autorización de comercialización comunitaria.

El titular de esta autorización puede presentar una solicitud de reconocimiento de la misma en otros Estados miembros de la Unión Europea debiendo comunicar este particular tanto al Estado miembro que le concedió la autorización (Estado miembro de referencia), como a la Agencia Europea de Medicamentos, EMA.

El Estado miembro de referencia remite el informe de evaluación del medicamento a los Estados implicados, quienes reconocen, si procede, la autorización de comercialización inicial.

4.- Procedimiento Centralizado: El solicitante opta a una autorización para todos los Estados miembros de la Unión Europea al mismo tiempo.

En este caso, el proceso administrativo recae sobre la Agencia Europea de Medicamentos y las evaluaciones científicas son asumidas por dos Estados miembros (uno actúa como ponente y otro como co ponente), los cuales envían sus informes a los demás Estados.

Un comité científico que depende de la EMA, se encarga de preparar los dictámenes de ésta sobre cualquier cuestión relativa a la evaluación de los medicamentos. Una vez emitido un dictamen técnico positivo por la EMA, es la Comisión Europea quien concede al solicitante una autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea.

En España en el año 2010, de 1.300 nuevas autorizaciones anuales de medicamentos, cerca del 40% siguieron el procedimiento nacional, el 48% procedimientos descentralizados o de reconocimiento mutuo y, alrededor del 11% el procedimiento centralizado (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2011). En el año 2013, de 1.569 nuevas autorizaciones anuales de medicamentos, cerca del 36% siguieron el procedimiento nacional, el 51% procedimientos descentralizados o de reconocimiento mutuo y alrededor del 13,7% el procedimiento centralizado, autorizados por la Comisión Europea (Agencia Española de

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014). El Cuadro 2 a continuación, resume características de legislaciones de países pioneros.

Cuadro 2. Incentivos: Comparación de las políticas de cuatro países pioneros para el desarrollo de medicamentos huérfanos.

	Estados Unidos	Japón	Australia	Unión Europea
Marco Legal	Ley de Medicamentos Huérfanos (1983)	Enmiendas a la Ley de Asuntos farmacéuticos. (1993)	Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos (1998)	Reglamento 141/2000 (2000)
Autoridad Regulatoria	FDA / OOPD	MHLW / PMDA	TGA	EMA
Alcance	Medicamentos Dispositivos Médicos y Alimentos	Medicamentos y Dispositivos Médicos	Medicamentos	Medicamentos
Naturaleza de la enfermedad	Rara *	Rara y seria sin tratamiento alternativo	Rara*	Amenazante para la vida o crónicamente debilitante sin tratamiento alternativo
Incentivos Regulatorios				
Procedimiento Acelerado de Autorización	SI	SI	SI**	NO
Asistencia Protocolar / Asesoramiento.	SI	SI	SI Aplica a todo medicamento.	SI
Incentivos Económicos				
Créditos impositivos	SI 50% para Estudios Clínicos	SI Créditos Impositivos: 6% para cualquier tipo de estudio y limitado al 10% del total de la carga impositiva de la corporación	NO	SI Administrado por cada estado miembro
Grants	SI Para Estudios Clínicos. Aplica tanto a entidades públicas (academia) o a compañías farmacéuticas	SI Hasta el 50% de costos directos para Estudios clínicos y no clínicos. Solo para compañías farmacéuticas***	NO	NO
Excepciones arancelarias	SI "Fee waivers"	NO	SI Exenciones arancelarias: para la presentación y evaluación del registro. Sin tarifas de inscripción anual.	SI Exenciones arancelarias para la pre autorización (100%), la autorización (50%) y en la post autorización (50%).
Incentivos Comerciales				
Exclusividad en el mercado	7 años****	10 años Para nuevas entidades químicas	5 años Como otros fármacos	10 años
Registro simultáneo en los países	NO	NO	NO	SI Procedimiento centralizado. Procedimiento descentralizado. Reconocimiento Mutuo

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

*La mayoría de los medicamentos huérfanos en los estados Unidos y en Australia son para enfermedades serias y amenazantes de vida aunque esto no se requiera por ley.

**Uno de los propósitos más importantes del programa es la posibilidad de hacer disponibles los medicamentos para tratar la lepra y el tracoma que afectan a los aborígenes.

***Los sponsors deben devolver un porcentaje negociado de las ventas solo cuando recibieron "Grants" para cubrir los gastos del programa.

****Puede reducirse por incapacidad para el suministro

Fuente: Elaboración propia en base a normativas y portal de Orphanet.

5.1.6. Análisis global de la legislación.

El marco normativo más consolidado para el desarrollo de medicamentos para enfermedades huérfanas, lo ofrecen las legislaciones norteamericana y europea, que son precisamente las regiones que concentran cerca de las tres cuartas partes de la investigación y desarrollo de medicamentos y productos biológicos y poseen las dos terceras partes del mercado farmacéutico mundial (Milne, Kaitin, & Ronchi, 2001).

Un estudio comparativo referente a la revisión de solicitudes de autorización de medicamentos que involucra nuevos productos terapéuticos demostró mayor celeridad en la FDA (entre 90 a 100 días) respecto de la EMA en el período 2001-2010 (Downing, y otros, 2012).

Este estudio tuvo en cuenta un total de 225 solicitudes de nuevos agentes terapéuticos aprobadas por la FDA y 186 solicitudes de nuevos agentes terapéuticos aprobadas por la EMA. El estudio muestra sin embargo, que la EMA aprobó mayor cantidad de medicamentos huérfanos: 52 (28%) en comparación con la FDA: 38 (16,9%) en el periodo 2001 al 2010. La mayoría se aprobaron después de un solo ciclo de revisión regulatoria y antes que en otra parte del mundo.

De los nuevos productos terapéuticos aprobados por la FDA, 139 (61,8%) fueron aprobados después de un solo ciclo de revisión, mientras que 86 (38,2%) requirieron dos o más ciclos de revisión regulatoria. En el caso de la EMA, los valores correspondientes fueron los siguientes: 179 (96,2%) y 7 (3,8%), respectivamente.

De 289 nuevos agentes terapéuticos originales, 190 fueron aprobados tanto en los Estados Unidos como en Europa ya sea por la EMA o mediante el proceso de reconocimiento mutuo.

Los organismos regulatorios tienen doble responsabilidad: garantizar la seguridad del paciente y facilitar el acceso oportuno a nuevos y prometedores medicamentos.

Aunque grupos de interés consideren que el acceso oportuno a nuevos medicamentos debe ser la prioridad número uno, es difícil determinar cuál es la velocidad para proceder a la aprobación de solicitudes de nuevos productos terapéuticos.

Al comparar el tiempo de revisión regulatoria entre la FDA y otros organismos regulatorios que atienden poblaciones similares, se comprobó una mayor rapidez por parte de la FDA en cuanto a las revisiones regulatorias de solicitudes de autorización de nuevos productos terapéuticos. El estudio refleja la rapidez del proceso de revisión regulatoria pero no compara la calidad de las decisiones regulatorias entre los organismos con respecto a seguridad o eficacia.

En el año 2010, la EMA aprobó 34 nuevos medicamentos; 48 en 2011 y 52 en el año 2012⁸¹.

La FDA aprobó 21 nuevas moléculas en el 2010, 30 en 2011 y 39 en el año 2012⁸².

El reporte del año fiscal 2012 publicado por la FDA que comprende el período desde octubre de 2011 al 30 de septiembre de 2012 informa 35 nuevas medicinas entre las que se incluyen un medicamento para el tratamiento de una forma de fibrosis quística; el primer producto obtenido a partir de sangre de cordón umbilical humano; los primeros medicamentos para el tratamiento del carcinoma avanzado de células basales (FDA, 2012) y de la mielofibrosis⁸³; un producto para la enfermedad de Gaucher⁸⁴ y el primer medio de contraste para la detección de placas amiloideas en el cerebro asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

La lista incluye un total de 10 fármacos para el tratamiento del cáncer, así también como nuevos compuestos para el tratamiento de la infección por VIH y para el tratamiento de la degeneración macular, que provoca pérdida de la visión y ceguera en pacientes de edad avanzada.

Resulta significativo que varios de estos productos provienen de pequeñas compañías biofarmacéuticas siendo además los primeros registrados por estas.

Según la FDA, dos de los medicamentos representan avances importantes en la medicina personalizada, en la ciencia que utiliza información genética u otro marcador biológico

⁸¹ Reuters Mon dec 31, 2012 4:55pm by ben Hirschler and Caroline Humer.

⁸² <http://www.pharmabitz.net/fda-aprobaciones-record-en2012/>

⁸³ Una forma del cáncer de piel más común.

⁸⁴ Enfermedad grave de la médula ósea

(biomarcador), para identificar aquellos pacientes que más probablemente respondan a un tratamiento específico.

Dentro de estas aprobaciones se incluyen nueve medicamentos nuevos para el tratamiento de enfermedades huérfanas, de acuerdo al compromiso asumido por la FDA de aprobar fármacos para pacientes con enfermedades raras o poco frecuentes.

Posteriormente y durante el 2012, la FDA basada en resultados de ensayos clínicos de fase II realizados en 440 pacientes autorizó una medicina para tratar una enfermedad seria, la tuberculosis multirresistente⁸⁵ denominada así, porque resiste al tratamiento habitual con isoniazida y con rifampicina.

5.1.7. Base de datos regulatorios en USA y en la CE.

Existen bases de datos de acceso público en donde se catalogan tanto los medicamentos aprobados como las acciones regulatorias aprobadas. En el caso de la FDA, los documentos disponibles por internet en Drugs@FDA brindan información sobre las acciones regulatorias, por ejemplo: aprobaciones de nuevos agentes terapéuticos, nuevas indicaciones de uso para agentes terapéuticos ya existentes, cambios de rotulado de medicamentos e incluyen las fechas de cada una de estas acciones.

No se incluyen las acciones regulatorias que involucran medicamentos no aprobados.

La EMA emite informes públicos europeos de evaluación en los cuales se resumen los estudios científicos llevados a cabo y se detallan los eventos regulatorios más destacados, para el caso de todos los medicamentos de venta bajo receta aprobados por la EMA. También se encuentran los informes para el caso de algunos medicamentos rechazados y retirados del mercado.

La EMA constituye la principal vía de aprobación de medicamentos en Europa, aunque no la única; en ciertas circunstancias, los fabricantes de medicamentos tienen la opción de presentar sus solicitudes ante los organismos regulatorios nacionales.

Existe un Catálogo de Productos de Reconocimiento Mutuo de la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos para determinar si los medicamentos han sido aprobados en Europa mediante el proceso de reconocimiento mutuo alternativo.

⁸⁵ Autorizada por la FDA a través del programa de Aprobación Acelerado

5.1.8. Mecanismos regulatorios implementados en los EE.UU. para el acceso rápido de medicamentos y sus resultados.

Los plazos de revisión y la PDUFA

En el año 1992, fue promulgada la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos Recetados (PDUFA, en idioma inglés, también conocida como Ley de recuperación de cuotas por Medicamentos Recetados) con el propósito de incrementar los recursos de la FDA destinados a la revisión de solicitudes de autorización de medicamentos para uso humano y para garantizar la eficacia e inocuidad de los medicamentos.

A cambio del cumplimiento de normas de funcionamiento claras, la FDA es autorizada por la PDUFA a percibir las correspondientes tarifas de usuario por cada nueva solicitud de autorización de especialidad farmacéutica, con el propósito de mantener la infraestructura necesaria para poder llevar a cabo estas revisiones por ejemplo: la contratación de personal adicional.

El avance hacia la imposición de tarifas a pagar por los usuarios por la revisión de nuevos medicamentos, fue el resultado de la insatisfacción entre los consumidores, la industria y la FDA (Thaul S. , 2008).

Las compañías farmacéuticas tenían que esperar para comenzar a recuperar los costos de investigación y desarrollo. Tal es así que la FDA estimó que un retraso de un mes de la finalización de una revisión costaba a su patrocinador 10 millones de dólares. La FDA argumentó que necesitaba más personal para poner fin a su back-log de drogas en espera de aprobación para el mercado.

Durante décadas, la FDA había pedido permiso para aplicar tarifas a los usuarios pero la industria farmacéutica se oponía por temor a que los fondos no se utilizaran para acelerar la evaluación de medicamentos.

El Congreso creó tres tipos de tarifas a los usuarios a través de PDUFA y estableció que cada uno de ellos constituya una tercera parte de los honorarios totales percibidos. Estos incluyen los gastos de revisión de solicitudes pagadas por el patrocinador para cada aplicación de drogas o producto biológico presentado, honorarios establecimiento abonados por los fabricantes cada año y para cada una de sus instalaciones, y los honorarios de productos pagados anualmente por cada producto en el mercado cubierto por PDUFA.

La ley prevé excepciones y exenciones para aplicaciones de pequeñas empresas, para medicamentos destinados a las enfermedades huérfanas o medicamentos destinados a satisfacer las necesidades de salud pública (Thaul S. , 2007).

La PDUFA está sujeta a reautorización cada 5 años, y las renovaciones previas se han centrado en objetivos específicos. Por ejemplo: la renovación IV de la PDUFA del año 2007 se centró básicamente en la inocuidad de los fármacos y en el control pos comercialización o farmacovigilancia.

Si bien la PDUFA ha contribuido a reducir sustancialmente los tiempos insumidos por la revisión regulatoria de solicitudes de autorización de medicamentos en las últimas dos décadas, el cumplimiento de estas normas de funcionamiento también se ha asociado a mayores porcentajes de retiro de medicamentos del mercado y de advertencias de "recuadro negro" ó "*black box*" en inglés, acciones estas vinculadas a la seguridad de los medicamentos.

En la renovación V de la PDUFA del año 2012⁸⁶, la FDA ha emprendido un trabajo conjunto con la industria farmacéutica a fin de desarrollar un marco de metas de resultados a futuro, incluyendo un programa para mejorar la eficiencia y la eficacia del proceso de revisión de solicitudes de autorización de nuevas especialidades farmacéuticas que involucran nuevas entidades moleculares o nuevos agentes biológicos o "nuevos productos terapéuticos".

Al mejorar la transparencia y la comunicación entre los solicitantes y la FDA, el programa permite aumentar la cantidad de nuevos productos terapéuticos aprobados después de un solo ciclo de revisión regulatoria, lo cual refleja una respuesta a las críticas que sostienen que la FDA se ha abocado básicamente a garantizar la seguridad del paciente en detrimento de revisiones oportunas (Downing, y otros, 2012).

Los nuevos productos terapéuticos son de fundamental importancia para cualquier debate sobre reautorización de la PDUFA, ya que muy probablemente estos productos terapéuticos representen avances en el cuidado de la salud o intenten cubrir necesidades insatisfechas de la salud pública.

Desde su promulgación en el año 1992, la PDUFA ha tenido un impacto positivo sobre los plazos para la revisión regulatoria de los medicamentos en la FDA.

⁸⁶ PDUFA V, corresponde al periodo fiscal 2013 - 2017. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm270412.pdf>

Las tarifas percibidas le han permitido aumentar los recursos de la FDA para contratar y capacitar a revisores científicos y mantenerlos al tanto de las nuevas tecnologías.

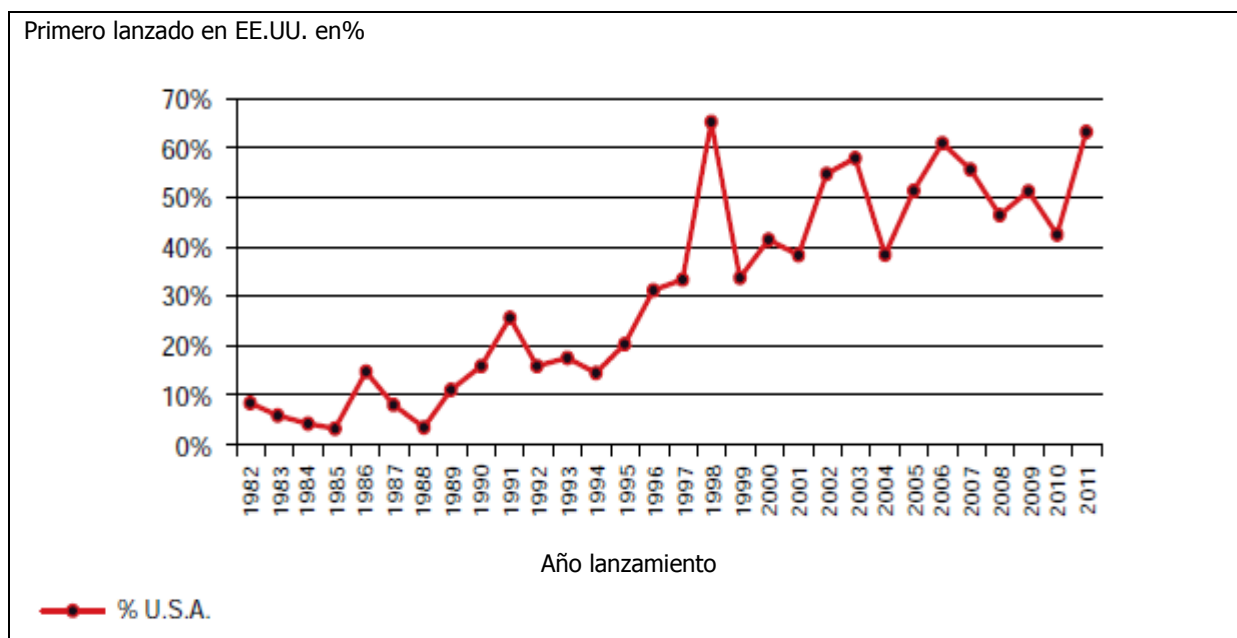
Este aporte también permite que la FDA pueda reunirse con las compañías farmacéuticas en la fase inicial de los ensayos de medicamentos y desarrollar documentos de orientación que aclaren y faciliten el camino de desarrollo de los medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades.

Además y conforme a las disposiciones de la PDUFA, la FDA y la industria también acuerdan los plazos para la revisión de las solicitudes de medicamentos.

El plazo de aprobación promedio disminuyó considerablemente desde la promulgación en 1992. El plazo promedio para la aprobación de solicitudes recibidas en el periodo fiscal 1993 fue de 19,0 meses, en comparación con 9,9 meses en el caso de las solicitudes recibidas en el período fiscal 2011 (FDA, 2012).

También ha aumentado significativamente la cantidad de nuevos principios activos que fueron lanzados primero en los Estados Unidos, ver Gráfico 4.

Gráfico 3. Porcentaje de nuevos principios activos lanzados primero en el mercado mundial por EE.UU.



Fuente: FDA, 2012 Op. Cit

Programas flexibles de desarrollo clínico

La FDA fortalece la comunicación con las compañías farmacéuticas y aprueba medicamentos para satisfacer necesidades médicas no cubiertas utilizando programas flexibles de desarrollo clínico para determinar seguridad y eficacia, particularmente en la aprobación de

medicamentos para enfermedades raras. Muchos de los medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades graves para las que no existen alternativas terapéuticas satisfactorias, fueron aprobados en base a programas de desarrollo de medicamentos o diseños de ensayos clínicos no tradicionales. Algunos de estos medicamentos fueron aprobados en base a un solo estudio clínico convincente o en base a estudios llevados a cabo en poblaciones de pacientes muy pequeñas.

Por ejemplo: en enero del año 2012, la FDA aprobó el medicamento Voraxaze / Glucarpidasa, el primer fármaco para el tratamiento de la pequeña población de pacientes con cáncer que desarrollan niveles tóxicos de metotrexato en sangre.

Los pacientes que reciben altas dosis de metotrexato en la quimioterapia para el cáncer pueden desarrollar insuficiencia renal, lo cual dificulta la eliminación del metotrexato de la sangre.

El producto obtuvo la autorización en base a datos obtenidos sobre 22 pacientes que participaron en un ensayo clínico en el cual demostró la Glucarpidasa ser eficaz para reducir los niveles de metotrexato.

Un tercio de las nuevas entidades moleculares (NEMs), aprobadas en los últimos cinco años han sido medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras.

Los tratamientos de enfermedades raras con medicamentos huérfanos representan el área del desarrollo de medicamentos que ha crecido más rápidamente, aunque constituyen los más difíciles de estudiar. Debido a la reducida cantidad de pacientes que sufren de estas enfermedades a menudo, la FDA autoriza el uso de métodos no tradicionales para determinar la seguridad y la eficacia.

En el 2012, la FDA aprobó nueve NEMs para el tratamiento de enfermedades raras (FDA, 2012).

Vía rápida o "fast track"

Este procedimiento fue desarrollado por la FDA y codificado en ley en el año 2007⁸⁷. Está diseñado con el propósito de facilitar el desarrollo y agilizar la revisión regulatoria de

⁸⁷ Disponible en:

<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>

medicamentos para el tratamiento de enfermedades graves o potencialmente mortales, y que están destinados a satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

Se considera que un medicamento cubre una necesidad médica insatisfecha cuando el medicamento en cuestión permite implementar un tratamiento en aquellos casos en los que no existe ninguno o bien, cuando el nuevo tratamiento puede llegar a ser potencialmente superior al existente.

Si hay terapias disponibles, debe mostrar alguna ventaja tales como:

1. Eficacia superior, efecto sobre los desenlaces graves o mejor efecto en las manifestaciones graves de la enfermedad.
2. Evitar los efectos secundarios graves de un tratamiento disponible.
3. Mejorar el diagnóstico de una enfermedad grave cuando el diagnóstico precoz permitirá alcanzar un mejor resultado.
4. La disminución de una toxicidad clínicamente significativa de una terapia disponible conocida y que causa la interrupción del tratamiento.
5. Capacidad para atender o anticiparse a nuevas necesidades de salud pública.

El objetivo de la vía rápida es brindar al paciente la posibilidad de acceder a importantes medicamentos nuevos lo antes posible y abarca una amplia gama de enfermedades graves entre las que se incluyen: el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer, la epilepsia y la diabetes entre otras.

Cuando la FDA determina que un medicamento sea aprobado por vía rápida, entabla una comunicación temprana y frecuente con el patrocinador a fin de desarrollar un programa eficiente en el diseño de los ensayos clínicos y el uso de los biomarcadores.

Puede además someterse simultáneamente a aprobación acelerada y revisión prioritaria si se cumplen los criterios pertinentes.

Los patrocinadores de medicamentos que reciben este tratamiento pueden ser además seleccionados para una "revisión continua" de las solicitudes (*rolling review*), lo cual permite presentar antes la solicitud correspondiente e iniciar la revisión regulatoria.

Más de un tercio (12/35) de los 35 medicamentos aprobados en el período 2012 recibieron tratamiento por vía rápida o "*fast track*".

De estos 12 medicamentos, 9 o sea el 75% fueron aprobados en el primer ciclo de revisión. De los 12 medicamentos tratados por este procedimiento, el 100% de estos medicamentos fueron aprobados primero en los Estados Unidos.

Revisión prioritaria

En el año 1992, bajo los términos de la PDUFA, la FDA acordó ciertas metas específicas para el mejoramiento de los tiempos de revisión de los medicamentos, y creó un sistema de dos niveles de tiempos de revisión: la Revisión Prioritaria⁸⁸ y la Revisión Estándar.

La categoría de Revisión Prioritaria se otorga a aquellos medicamentos que ofrecen la posibilidad de lograr importantes avances en el tratamiento de una determinada enfermedad, o que permiten implementar un tratamiento en aquellos casos en los que no existe una alternativa terapéutica adecuada.

El medicamento debe aportar una mejora significativa en la seguridad o eficacia del tratamiento, diagnóstico, o en la prevención de enfermedades graves, en comparación con las aplicaciones estándar.

Una mejora significativa se puede demostrar por los siguientes ejemplos:

1. Evidencia de aumento de la eficacia en el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de condiciones.
2. Eliminación o reducción sustancial de una reacción farmacológica limitante del tratamiento.
3. Mejora documentada del cumplimiento de los pacientes con la cual se espera conduzca a una mejora en la gravedad de la enfermedad.
4. Evidencia de la seguridad y la eficacia en una nueva subpoblación.

De este modo, la FDA se propone como objetivo realizar la revisión regulatoria en forma más rápida es decir seis meses en lugar de los diez meses que tardaría en el caso de una Revisión Estándar. Presentada la solicitud, informa al solicitante de una designación de revisión prioritaria dentro de los 60 días siguientes a su recepción.

En enero del año 2012, la FDA otorgó la categoría de Revisión Prioritaria al producto Kalydeco / Ivacaftor un medicamento de avanzada para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) que presentan un defecto genético específico. Kalydeco, trata la causa subyacente de la FQ más que sus síntomas o complicaciones.

La revisión regulatoria y la aprobación de este fármaco se realizó en un período de tres meses.

⁸⁸ Disponible en:

<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>

La categoría de Revisión Prioritaria se otorgó a 12 medicamentos aprobados en el período 2012. De estos 12 medicamentos, 11 o sea el 92% fueron aprobados en el primer ciclo de revisión, y 10 es decir el 83% fueron aprobados en los Estados Unidos antes que en cualquier otro país (FDA, 2012).

Aprobación acelerada

El proceso de aprobación acelerada, creado primero por la FDA en 1992 y más tarde codificado en estatuto⁸⁹, permite la aprobación de medicamentos que tratan enfermedades graves o potencialmente mortales y que pueden satisfacer una necesidad médica no cubierta.

Una nueva droga a veces puede tomar muchos años para saber si en realidad ofrece o no un beneficio clínico. Consciente del hecho de que puede tomar un largo periodo de tiempo para medir el beneficio clínico generó el mecanismo de aprobación acelerada sobre la base de un criterio indirecto.

En algunos casos, la aprobación se basa en un efecto sobre un criterio de valoración clínico distinto de la supervivencia o la morbilidad irreversible.

El criterio indirecto utilizado para la aprobación acelerada es un marcador, puede ser una medición de laboratorio, imagen radiográfica, señal física o cualquier otra medida que se piensa para predecir el beneficio clínico, pero no es en sí misma una medida de beneficio clínico. Del mismo modo, un criterio de valoración clínico intermedio es una medida de un efecto terapéutico que se considera una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico de un fármaco, tal como un efecto sobre la morbilidad y la mortalidad irreversible o un signo físico que se utiliza en ensayos clínicos como una medición indirecta o sustituta en el caso de un resultado clínicamente significativo, como la supervivencia o la mejoría de los síntomas.

Por ejemplo, la carga viral constituye un criterio indirecto de valoración para la aprobación de medicamentos destinados al tratamiento del VIH/SIDA.

⁸⁹ En 2012, el Congreso aprobó la Food and Drug Administration Safety Innovations Act (FDASIA). La Sección 901 de FDASIA modifica la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD & C Act) para permitir que la FDA base la aprobación acelerada de los medicamentos para enfermedades graves para una necesidad médica no satisfecha.

El uso de un criterio indirecto de valoración puede acortar considerablemente el tiempo de aprobación de un medicamento, permitiendo al paciente un acceso más rápido a nuevos tratamientos prometedores en el caso de enfermedades graves o potencialmente mortales.

La Aprobación Acelerada se otorga con la condición de que los patrocinadores lleven a cabo ensayos clínicos pos comercialización para comprobar el beneficio clínico esperado. Si en estos ensayos clínicos no fuera posible comprobar los mismos, la aprobación puede ser revocada.

Por ejemplo en lugar de tener que esperar para saber si un medicamento en realidad aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer, la FDA puede aprobar una medicina basada en la evidencia de que el fármaco reduce los tumores, ya que la reducción del tumor se considera una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico real. Queda por determinar si los pacientes realmente viven más tiempo.

La compañía farmacéutica posteriormente a su autorización tendrá que realizar estudios para confirmar que la reducción del tumor en realidad predice que los pacientes vivan más tiempo. Estos estudios se conocen como fase IV, ensayos confirmatorios.

Cuando los ensayos confirmatorios verifican el beneficio clínico, la FDA generalmente da por cumplido el requisito.

La aprobación de un medicamento puede ser revocada o también la indicación de la etiqueta del medicamento puede cambiar si las pruebas no logran verificar beneficio clínico o no demuestran beneficio clínico suficiente para justificar los riesgos asociados con el fármaco.

Más de 80 nuevos productos han sido aprobados aplicando esta modalidad desde que se estableció el programa, incluyendo 29 medicamentos para el tratamiento del cáncer, 32 para el tratamiento del VIH y 20 para el tratamiento de otras enfermedades tales como: hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Fabry y anemia transfusión-dependiente.

2 de las 35 nuevas entidades moleculares aprobadas en el período 2012 recibieron el tratamiento de aprobación acelerada (FDA, 2012).

Tratamientos innovadores "*breakthrough therapies*".

La Ley de Seguridad e Innovación de la FDA (FDASIA, en idioma inglés) permitió a la FDA contar con una nueva herramienta para agilizar el desarrollo de tratamientos que demuestren ser prometedores en las primeras fases de los ensayos clínicos realizados.

Esta nueva herramienta surgió del intercambio de ideas entre el Instituto Nacional de la Salud, la industria, las instituciones educativas y grupos de pacientes, sobre la manera de

crear una nueva vía para el desarrollo y aprobación de tratamientos innovadores o "*breakthrough therapies*", en inglés.

Es un proceso⁹⁰ diseñado para acelerar el desarrollo y revisión de medicamentos destinados a tratar una enfermedad grave y potencialmente mortal y cuando la evidencia clínica preliminar indica que el fármaco puede demostrar una mejora sustancial con respecto de los tratamientos ya existentes.

Un fármaco que recibe designación de tratamiento innovador es elegible para:

1. Designación para "*fast track*".
2. Orientación intensiva y temprana para un desarrollo eficiente del fármaco desde la Fase I.
3. Compromiso organizacional.

Una vez que la FDA designa a un medicamento como tratamiento innovador, brindará asesoramiento, interactuando con la compañía farmacéutica a lo largo de todo el proceso de desarrollo, a fin de agilizar los ensayos clínicos y la revisión regulatoria del medicamento.

De acuerdo a lo establecido por la FDASIA, la FDA tiene un plazo de 18 meses para emitir un documento de orientación acerca de cómo planea implementar la condición de tratamiento innovador. Sin embargo, las compañías pueden solicitar la designación de inmediato. La FDA responderá a la solicitud de designación dentro de los sesenta días siguientes a la recepción.

Si un patrocinador no ha solicitado la designación como Tratamiento Innovador, la FDA puede sugerir al sponsor considere presentar una solicitud si:

1. La agencia regulatoria después de revisar los datos y la información presentada incluyendo la evidencia clínica preliminar considera que el programa de desarrollo farmacológico puede cumplir los criterios para la designación.
2. El programa de desarrollo del fármaco se puede beneficiar con la designación.

Esta herramienta, no estuvo disponible para el caso de los medicamentos aprobados en el período del 2012.

⁹⁰ Disponible en:

<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>

5.1.9. Mecanismos regulatorios implementados en los EE.UU. para la seguridad de los medicamentos.

La FDA tiene una doble responsabilidad: facilitar el acceso a medicamentos innovadores que salven vidas y simultáneamente, verificar la seguridad e inocuidad de los medicamentos que se consumen.

Además de mejorar el proceso de revisión pre-comercialización, la FDA destina importantes recursos para optimizar y afianzar su programa de control de la seguridad de los medicamentos en la pos comercialización⁹¹.

El desarrollo de la Iniciativa Centinela⁹² (*Sentinel Initiative*, en inglés) de la FDA constituye un avance particularmente importante en la capacidad de control de la seguridad de los medicamentos.

El programa de control piloto denominado Mini-Centinela⁹³ (Mini-sentinel), es un sistema electrónico de última generación que permite acceder a bases de datos que contienen información sobre los efectos de los fármacos o medicamentos en 159 millones de pacientes. El acceso a esta información ayuda a que la FDA pueda detectar y analizar nuevos riesgos relacionados con los medicamentos en forma más rápida y confiable.

La Iniciativa Centinela fue lanzada en mayo de 2008 por la FDA y tiene como objetivo desarrollar e implementar un sistema proactivo que complementa los sistemas existentes como es el Sistema de Información de Casos Adversos⁹⁴ (FAERS, en idioma inglés), que permite recopilar la información suministrada a la FDA en cuanto a los casos adversos posiblemente relacionados con todos los productos regulados y los informes de errores de medicación.

La estructura informática de la base de datos FAERS adhiere a la guía internacional de informes de seguridad emitido por la Conferencia Internacional de Armonización, ICH E2B.

Los eventos adversos y errores de medicación son codificados de acuerdo con la terminología del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias, MedDRA.

⁹¹ Farmacovigilancia post-comercialización.

⁹² <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelinitiative/ucm2007250.htm>

⁹³ <http://www.mini-sentinel.org/>

⁹⁴ <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

Los informes en FAERS son evaluados por los revisores clínicos en el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y en el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER).

Si un potencial problema de seguridad se identifica en FAERS, se realiza una evaluación adicional. Esta podría incluir la realización de estudios con otras bases de datos de gran tamaño, como los que están disponibles en el Sistema Centinela.

Basada en una evaluación de los posibles problemas de seguridad, la FDA puede tomar medidas reguladoras para mejorar la seguridad de los productos y proteger la salud pública tales como la actualización de información en el etiquetado de un producto, lo cual restringe el uso de la droga, la comunicación de nueva información de seguridad para el público o también aunque más raramente, el retiro de un producto del mercado.

La FDA recibió más un millón de informes sobre casos adversos durante el 2012.

El sistema FAERS permite a la FDA evaluar las tendencias y tomar decisiones fundamentadas y oportunas sobre la seguridad de los productos comercializados y a controlar cuidadosamente los perfiles de seguridad de los medicamentos recién aprobados, reevaluándolos periódicamente.

En función de la autoridad concedida a la FDA en el año 2007, por la cual dicho organismo está facultado para requerir estudios de seguridad pos comercialización, se solicitaron más de 375 estudios a las compañías farmacéuticas, con el propósito de abordar cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos que no se hubieran podido abordar antes de su aprobación.

La FDA también fue autorizada en el año 2007 a solicitar Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos "REMS" por sus siglas en inglés, para el caso de aquellos medicamentos que no puedan ser considerados seguros y eficaces a menos que se tomen ciertas restricciones en cuanto a su uso⁹⁵. Sobre esta base, la FDA autorizó la aprobación de medicamentos que requirieron esta clase de restricciones para determinar su seguridad.

La FDA también busca mejorar la seguridad o inocuidad de los medicamentos de uso pediátrico.

⁹⁵ <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm111350.htm>

Hasta hace algunos años, los medicamentos rara vez se probaban en niños, y prácticamente no existía información en los rótulos de los medicamentos sobre las dosis pediátricas o sobre los riesgos específicos del uso en niños.

En base a lo establecido por la legislación promulgada en el año 1997, las compañías farmacéuticas actualmente están llevando a cabo los estudios necesarios en la población pediátrica para poder determinar la seguridad en los niños.

Con la orientación y el apoyo de la FDA, se han estudiado alrededor de 400 fármacos y se ha agregado información en los rótulos y la dosis adecuada en niños.

La FDA (FDA, 2012) ha iniciado un proceso para hacer más eficiente el abordaje a los problemas relacionados con la seguridad de los fármacos ampliando su enfoque hacia la colaboración y comunicación mediante:

1. Cambios en los procesos que permiten mejorar la calidad, la transparencia y la rapidez de las decisiones de la FDA sobre cómo manejar los riesgos con los medicamentos.
2. Coaliciones forjadas por la FDA, que involucran a los sectores del ámbito de la salud y a la asistencia sanitaria, a efectos de identificar las principales causas de daño evitable como los errores de medicación.
3. Una mejor y más rápida comunicación con el público, para informar sobre los posibles riesgos relacionados con el uso de los medicamentos, a medida que surjan.

5.1.10. La FDA y el apoyo a la innovación.

La Enmienda a la Ley de Medicamentos del año 1962, fue una legislación histórica que ayudó a promover el desarrollo de la medicina moderna basada en la evidencia.

Esta ley enfatizó la necesidad de asegurar que tanto la eficacia como la seguridad de un medicamento estuvieran avaladas por una rigurosa evidencia científica, lo cual se instrumentó en una gran cantidad de innovaciones para el tratamiento de enfermedades graves y potencialmente mortales en los últimos cincuenta años.

Estos avances han aportado grandes beneficios a los pacientes en materia de salud, estimulando al mismo tiempo la innovación y el crecimiento en la industria farmacéutica.

El programa de revisión de medicamentos de la FDA basado en la ciencia se convirtió en la "regla de oro" a nivel mundial y la industria farmacéutica de los Estados Unidos pasó a liderar en materia de medicamentos innovadores.

La promulgación de la FDASIA a principios del año 2012, que incluyó la reautorización de la PDUFA y el otorgamiento de nuevos recursos y facultades en base a lo dispuesto por la FDASIA permiten acelerar muchas de las iniciativas actuales de la FDA para lograr una mayor eficiencia en el desarrollo de los medicamentos.

Entre dichas iniciativas se incluyen:

1. Promover el desarrollo y la revisión de tratamientos innovadores.
2. Promover un desarrollo galénico centrado en el paciente, que permita identificar las respuestas relacionadas con la enfermedad que interesan a los pacientes, incluirlos en los ensayos clínicos y privilegiar las perspectivas del paciente en la valoración riesgo-beneficio.
3. Aumentar el porcentaje de medicamentos que pasan el proceso de revisión en el primer ciclo.
4. Intensificar las comunicaciones entre la FDA y las compañías farmacéuticas a lo largo del período de ensayos clínicos y del proceso de revisión.

Para promover innovaciones que beneficien a los pacientes y a la industria farmacéutica, la FDA (FDA, 2012) también debe ayudar a agilizar y simplificar las fases del desarrollo farmacéutico previas a la presentación de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento.

Sin embargo, la realidad muestra que aún ciertas necesidades graves que atañen a la salud pública no han sido satisfechas mediante el desarrollo de nuevos medicamentos a pesar de años de investigación e inversiones destinadas a tal fin. Los avances científicos por ejemplo, los descubrimientos relacionados con la secuenciación del genoma humano, han propuesto objetivos nuevos en el campo de la farmacoterapia y han incrementado considerablemente el potencial de desarrollo de nuevos medicamentos.

En consecuencia para la FDA, los avances en la "*ciencia regulatoria*" son prioritarios.

Ciencia regulatoria

Es la ciencia necesaria para llevar a cabo la valoración y evaluación de la seguridad o inocuidad, la eficacia, la calidad y el comportamiento de un producto. Puede llegar a ser un vínculo fundamental entre los descubrimientos de última generación y los medios de diagnóstico, tratamientos y curas que existen en la actualidad.

La ciencia regulatoria puede ayudar a los científicos a reconocer el potencial de los tratamientos prometedores que de otro modo, podrían ser descartados en las primeras etapas del desarrollo de fármacos. Puede ayudar a ahorrar tiempo y dinero, permitiendo a

los investigadores asegurarse que cuentan con las herramientas necesarias para poder detectar en las primeras etapas del desarrollo farmacéutico aquellos medicamentos que resulten ineficaces o peligrosos.

En ese sentido, la FDA está apoyando una amplia variedad de actividades y programas para mejorar y agilizar el desarrollo de medicamentos, entre los que se incluyen:

1. El incremento del uso de datos genéticos y biomarcadores calificados, lo cual permitirá lograr importantes avances en el desarrollo de la medicina personalizada.
La coordinación de reuniones y comunicaciones más tempranas y frecuentes entre la FDA y los fabricantes de medicamentos, especialmente en el caso de las pequeñas compañías farmacéuticas o aquellas compañías que desarrollan fármacos por primera vez. Esta metodología busca abreviar el proceso de desarrollo de medicamentos.
2. La implementación del método de Ruta Crítica o "*Critical Path*"⁹⁶, en idioma inglés, un programa de la FDA cuyo objetivo consiste en la búsqueda orientada al desarrollo de nuevas herramientas que permitan agilizar y simplificar el desarrollo de medicamentos, como así también las propias investigaciones de la FDA sobre productos médicos.
3. La implementación de una nueva vía para la aprobación de tratamientos innovadores que ayudará a agilizar el desarrollo de medicamentos que pueden ofrecer una mejora sustancial respecto de los ya existentes desde el inicio de las primeras fases de las pruebas o ensayos.
4. El mejoramiento de las bases científicas y de los diseños de los ensayos clínicos.
5. La "calificación" de nuevas herramientas científicas que permitan agilizar y simplificar el desarrollo de medicamentos de manera tal que puedan ser aplicadas por las compañías farmacéuticas durante el proceso de desarrollo sin que sea necesario que la FDA reconfirme su aplicabilidad en cada caso particular.
6. Intercambio de innovaciones e información sobre el desarrollo de fármacos entre la FDA, la industria y los científicos académicos en un ámbito no-regulatorio mediante la aplicación del Programa de Presentaciones Voluntarias de Datos Exploratorios o "VXDS"⁹⁷, en idioma inglés.

⁹⁶ <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm>

⁹⁷ <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083673.htm>

Estas innovaciones pueden disminuir el tiempo insumido por el desarrollo de fármacos, reducir el costo de los ensayos clínicos y aumentar las probabilidades de éxito en el proceso de desarrollo de medicamentos. La FDA y la colaboración a nivel internacional para el desarrollo de nuevos fármacos.

La FDA también está colaborando con la industria, las instituciones educativas, otras agencias regulatorias, los consumidores, investigadores y otros grupos de interés, a fin de ayudar a aumentar la eficiencia y el éxito en el proceso de desarrollo de medicamentos.

Algunos ejemplos de estas colaboraciones son:

- La Coalición para Acelerar Normas y Tratamientos⁹⁸ (CFAST, en inglés), una asociación recientemente creada entre la FDA, el Consorcio de Normas para el Intercambio de Datos Clínicos (CDISC, en inglés), y el Instituto de la Ruta Crítica (Critical Path Institute o C-Path). El C-Path se encarga de reunir a los expertos en datos clínicos de la FDA, de la industria farmacéutica y del sector de tecnología de la información, para desarrollar y mantener estándares de datos adaptados a cada enfermedad en particular y a las distintas áreas terapéuticas.
- El Consorcio de Pruebas de Seguridad Predictivas (PSTC, en idioma inglés), el cual reúne a las compañías farmacéuticas con el propósito de compartir y validar los métodos implementados por cada una de ellas para llevar a cabo las pruebas de seguridad correspondientes, en colaboración con la FDA, la EMA y la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios de Japón (PMDA).
- La Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos⁹⁹ (CTTI, en idioma inglés), una asociación público-privada fundada por la FDA y la Universidad Duke para identificar aquellas prácticas que permitan incrementar la calidad y la eficiencia de los ensayos clínicos.
- El Consorcio de Biomarcadores¹⁰⁰, una asociación público-privada de investigación biomédica que trabaja para descubrir, desarrollar y calificar biomarcadores con el propósito de apoyar y promover el desarrollo de nuevos medicamentos, la medicina preventiva y los diagnósticos médicos.

⁹⁸ <http://c-path.org/News/CPathPSTCNBTpressrelease.pdf>. Disponible en Programas.

⁹⁹ <http://www.ctti-clinicaltrials.org/>

¹⁰⁰ http://www.biomarkersconsortium.org/join_benefits.php

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- El Consorcio Internacional de Casos Adversos Graves, una organización sin fines de lucro cuya misión consiste en identificar variantes genéticas útiles para predecir los riesgos de casos adversos graves relacionados con los medicamentos¹⁰¹.

Todas estas acciones muestran un compromiso de la FDA en generar un entorno positivo para la innovación que conduce a la introducción en forma rápida y segura de medicamentos nuevos en el mercado.

5.1.11. Impacto de la I&D en el desarrollo de nuevos fármacos

En el año 2013 se cumplió el 30 aniversario de la promulgación de la Ley de Medicamentos Huérfanos en EE.UU.

Más de 400 medicamentos han sido aprobados para tratar enfermedades raras desde 1983, en comparación con menos de 10 en los años setenta¹⁰².

El informe de PhRMA¹⁴⁹ refiere que se ha superado la marca de U\$A 500 mil millones en gasto en la investigación y desarrollo desde el año 2000. El mismo, toma en cuenta todo el periodo anual del 2013 y no el periodo fiscal hasta octubre informado por la FDA. En base a este informe, serían 43 los nuevos medicamentos aprobados por la FDA en el 2012 representando el mayor total en 15 años.

Según las empresas que integran PhRMA¹⁰³ la investigación biofarmacéutica trae esperanza a millones de pacientes permitiéndoles vivir vidas más largas, más saludables además de contribuir a mejorar los costos de la atención médica.

En los últimos años, los investigadores han realizado enormes progresos contra las enfermedades raras. Sobre la base de lo informado por la FDA, aproximadamente un tercio de todos los nuevos medicamentos aprobados en los últimos 5 años han sido designado como "medicamentos huérfanos".

De hecho, en el año 2012 fueron trece los medicamentos aprobados para enfermedades huérfanas (FDA, 2013).

¹⁰¹ <http://www.fda.gov/AboutFDA/PartnershipsCollaborations/PublicPrivatePartnershipProgram/ucm166082.htm>.

¹⁰² Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. PhRMA Annual Membership Survey. 2001–2013.

¹⁰³ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, constituida por las principales compañías biofarmacéuticas establecidas en los Estados Unidos comprometidas con el descubrimiento y desarrollo de medicamentos.

Los avances contra la enfermedad, no son generalmente accionados por grandes desarrollos, comúnmente son el resultado de una serie de ganancias incrementales en el conocimiento y en el tiempo. Los nuevos medicamentos se basan en el paso a paso.

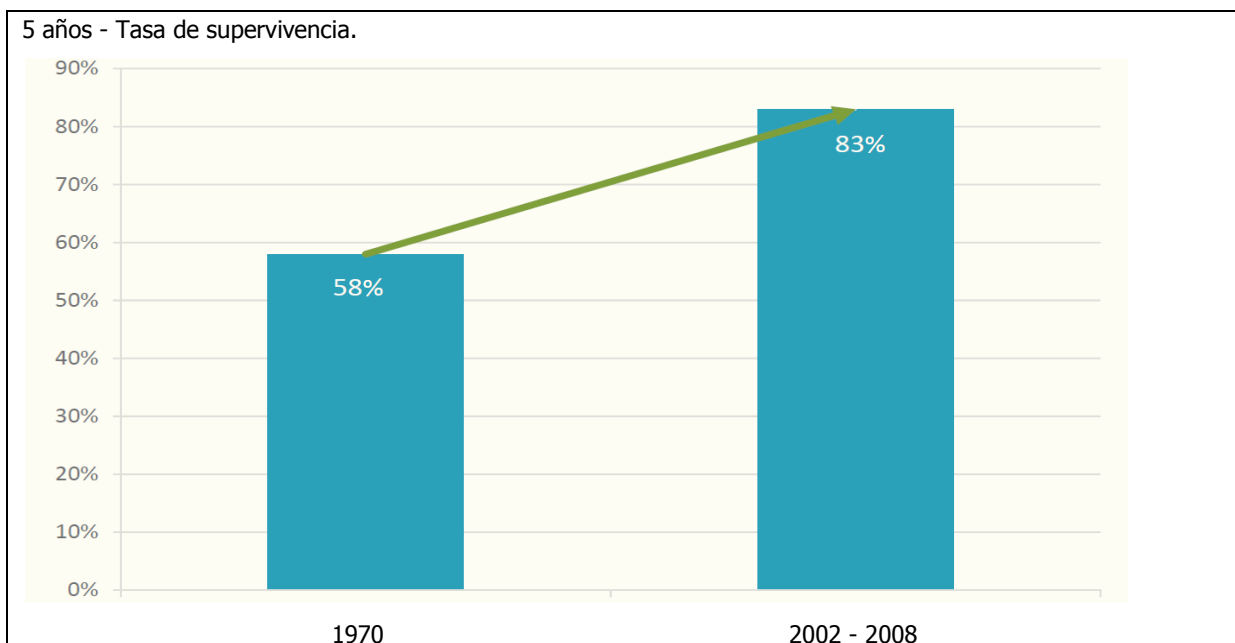
El valor clínico real y total de una terapia surge años después de su aprobación inicial, cuando hay un mayor conocimiento y cuando los médicos han ganado en el mundo real experiencia.

La aprobación inicial de las agencias reguladoras a menudo marca el punto de partida de esta investigación adicional que generará un mayor cuerpo de evidencia y permitirá entender el valor total de la medicina y la mejor manera de tratar a los pacientes con enfermedades graves amenazantes de vida. Esta transformación gradual en conocimiento ha dado lugar a un aumento de la supervivencia, a la mejora de los resultados del paciente y a una mejor calidad de vida para muchos de ellos. De hecho, en los últimos años algunas enfermedades que alguna vez fueron consideradas como agudas, otras fatales para crónica, pudieron mejorar su tratamiento debido al acceso a la medicación. Un ejemplo de ello lo constituyen distintos tipos de cáncer (Goss T.F., 2012). ¹⁰⁴Guadalupe García-Tsao, Presidente de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas ha afirmado que *"se vive en tiempos muy emocionantes. Si bien hace años no existían terapias específicas para las enfermedades del hígado, ahora se tiene muchas terapias diferentes para los pacientes con diferentes tipos de enfermedad hepática y para diferentes etapas de la enfermedad. Particularmente la terapia para la hepatitis C, una de las principales causas de enfermedad hepática en el mundo"* (Six late-breaking abstracts selected for oral presentation at The Liver Meeting, 2012).

Otros beneficios y muy importantes es que las tasas de supervivencia para el cáncer infantil se han incrementado en 25 puntos porcentuales en las últimas décadas. Esto se ve claramente reflejado en el Gráfico 4 a continuación.

¹⁰⁴ Un ejemplo lo constituye el Docetaxel, Taxotere ® que fue aprobado inicialmente para el tratamiento de células no pequeñas en cáncer de pulmón. La investigación reveló un beneficio significativo de supervivencia en el carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello. La evaluación inicial basada en los primeros resultados del ensayo clínico subestimó sustancialmente el impacto en la supervivencia que resultó de más de 4,5 años.

Gráfico 4. Supervivencia de cáncer infantil desde 1970.



Fuente: American Cancer Society. Op. cit.

En los primeros años de la epidemia del SIDA y antes de que el tratamiento anti-retroviral estuviera disponible, la posibilidad de vida después de un diagnóstico de SIDA se medía en semanas o meses y el cuidado del paciente se limitaba a diagnosticar y a tratar una variedad de infecciones oportunistas y de tipos de cáncer relacionados con esa enfermedad.

Hoy en día y a diferencia de la década del 80, si una persona mayor de 20 años se infectara e iniciara la terapia recomendada, los investigadores pueden predecir mediante el uso de modelos matemáticos que esta persona podrá vivir al menos otros 50 años, es decir su esperanza de vida está prácticamente dentro de lo normal (Fauci & Dieffenbach, 2011).

Por otro lado, desde un punto de vista económico y desde el desarrollo y crecimiento, la inversión que realizan las empresas farmacéuticas impacta positivamente en la economía de EE.UU. que incluye la generación de cientos de miles de empleos en el país además de generar un apoyo vital para las comunidades locales.

Estos impactos económicos son impulsados por la inversión en I&D.

El Gráfico 5 muestra el ascenso en la inversión referido por las empresas biofarmacéuticas pertenecientes a PhRMA en el periodo 1995 al 2012.

Gráfico 5. Gastos en I&D en el período 1995 al 2012



Fuente: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2013. Op.cit.

El sector biofarmacéutico en EE.UU. emplea a más de 650.000 trabajadores¹⁰⁵, contribuyendo en más de 917 billones de dólares en la producción económica anual debido a efectos directos, indirectos y efectos inducidos que a su vez dan lugar a un total de 4 millones de empleos en todo el país.

Es un multiplicador de puestos de trabajo ya que cada empleo en el sector genera casi cinco nuevos puestos de trabajo en toda la economía.

Los puestos de trabajo de la industria requieren una mano de obra con diversas habilidades y niveles educativos: doctorados, científicos, técnicos, ingenieros y matemáticos, una diversidad de trabajadores que conducen a la innovación y a la competitividad mediante la generación de nuevas ideas, nuevas empresas o nuevas industrias.

Juegan entonces, un papel clave en la el crecimiento y en la estabilidad sostenida de la economía de EE.UU. Según datos de la Fundación Nacional de Ciencia la inversión que realiza el sector representa la mayor parte de toda la inversión en I&D y alcanza al 20% de toda la inversión interna en I&D financiada internamente por las empresas de EE.UU.

¹⁰⁵ www.phrma.org/jobs

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Un análisis realizado en el 2011 encontró que 17 empresas biofarmacéuticas innovadoras gastaron 53 mil millones de dólares en transacciones con vendedores y proveedores de esos estados¹⁰⁶.

En el año 2009, la retribución media anual para trabajadores de empresas biofarmacéuticas era 118.690 dólares, en comparación con 64.197 dólares para trabajadores de otros sectores en USA (Battelle Technology Partnership Practice, 2011).

Los ensayos clínicos resultan ser la etapa más costosa en el desarrollo de fármacos, aproximadamente entre el 45% al 75% del costo promedio (Dimasi & Grabowski, 2007).

Representan grandes inversiones en las comunidades donde se llevan a cabo. Dan participación a las autoridades locales, a instituciones de investigación tales como centros de investigación clínica, escuelas de medicina de las universidades, hospitales, fundaciones y proporcionan a los pacientes acceso a potenciales nuevos tratamientos como así también a programas laborales locales.

Según publica PhRMA en el estado de Washington, entre los años 2007 y 2011 el crecimiento del empleo en el campo de la industria biofarmacéutica fue un 12% comparativamente con un descenso del 2% en puestos de trabajo para todos las demás industrias (PhRMA, 2013).

El apoyo que brinda la I&D a la ciencia, tecnología, ingeniería y matemáticas se realiza en el marco de colaboraciones de investigación y asociaciones con centros médicos académicos, como así también con empresas emergentes a través del establecimiento de alianzas. Estas colaboraciones que podrían denominarse como un ecosistema¹⁰⁷, no sólo ayudan a asegurar un futuro sólido para todo lo biofarmacéutico, sino que beneficia a la economía y genera poder económico hacia afuera al establecer la base sobre la que el más dinámico ecosistema de innovación y negocio de los Estados Unidos se construye (Langdon D., 2011). Un estudio reciente realizado sobre más de 3.000 asociaciones muestra como benefician a la industria y al mundo académico (Milne & Malins, 2012).

¹⁰⁶ We Work for Health. "Working with Local Businesses". Disponible en: www.weworkforhealth.org.

¹⁰⁷ Un ecosistema es una unidad compuesta de organismos interdependientes que comparten el mismo hábitat donde se relacionan. Los ecosistemas suelen formar una serie de cadenas que muestran la interdependencia de los organismos dentro del sistema. Este concepto, que comenzó a desarrollarse entre los años 1920 y 1930 tiene en cuenta las complejas interacciones entre los organismos que forman la comunidad y los flujos de energía y materiales que la atraviesan. De una manera análoga se desempeñaría la I+D en el área farmacéutica.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

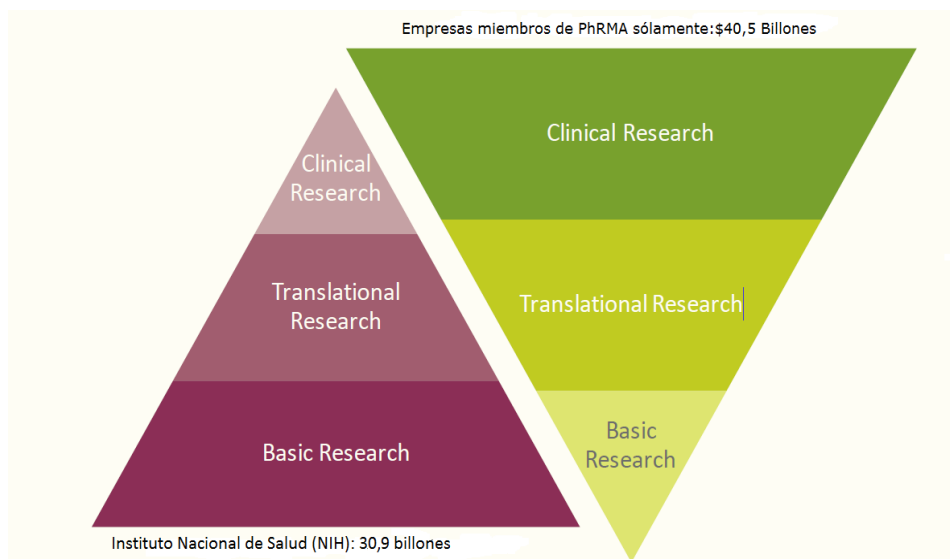
Proporcionan la oportunidad de trabajar conjuntamente, explorar nuevas tecnologías y abordar los problemas científicos que puedan conducir a avances en los tratamientos para las enfermedades y condiciones más desafiantes.

De acuerdo con un informe de PwC realizado por el Instituto de Investigación en Salud, todas las grandes compañías farmacéuticas han establecido por lo menos una asociación con centros médicos académicos, a menudo específico para una enfermedad y el número de asociaciones va aumentando a medida que la industria adopte una o más enfoques de colaboración para la I&D (PwC Health Research Institute, 2013).

Estos modelos de asociación incluyen: apoyo irrestricto a la investigación, centros académicos de desarrollo de drogas, centros de investigación en los que se incorpora un modelo de investigación colaborativa y pre competitiva que reúne a diversos actores que normalmente son competidores comerciales para llevar a cabo conjuntamente la investigación en las fases temprana o inicial.

Según la naturaleza de la investigación, la inversión proveniente del gobierno en EE.UU. y la inversión proveniente de capitales privados se comportan como pirámides invertidas. La Figura 5 ilustra este fenómeno a continuación.

Figura 5. Gastos en I&D durante el año 2012.



Fuente: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2013. Op. Cit.

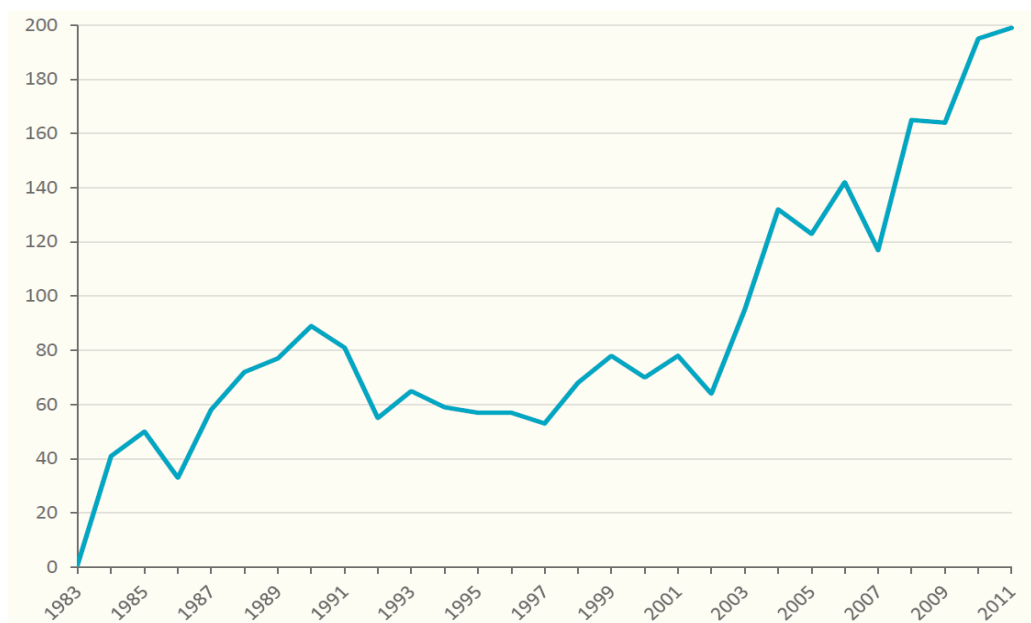
En el año 2011 en USA se reportaban 1.795 proyectos en desarrollo centrados en las enfermedades raras (ver Gráfico 6). Paralelamente, las denominaciones de fármacos

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

huérfanos realizadas por la FDA han ido en crecimiento. En los últimos 10 años, un promedio de 140 medicamentos fueron designados medicamentos como huérfanos cada año en comparación con 64 en los 10 años anteriores (Analysis Group, 2013.).

Gráfico 6. Número de proyectos con designación de fármaco huérfano en el período 1983 al 2011.

Designaciones FDA



Fuente: Analysis Group, 2012. Op.Cit.

Los científicos están investigando y desarrollando medicamentos para enfermedades para las que no hay terapias y que tienen un vacío en las opciones de tratamiento.

Según el informe anual de PhRMA del 2013 hay 61 medicamentos en desarrollo para la esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Lou Gehrig, 41 para el cáncer de pulmón de células pequeñas, 19 para la enfermedad de células falciformes, y 158 para el cáncer de ovario (PhRMA, 2013).

El informe menciona además que los nuevos descubrimientos en ciencia básica están conduciendo a nuevos enfoques terapéuticos potenciales tales como la terapia de ARNi¹⁰⁸

¹⁰⁸ El uso de moléculas de ARN (Ácido Ribonucleico) en la terapia de determinadas enfermedades surge como alternativa para solucionar algunos problemas de las estrategias propias de la terapia génica tradicional. Los recientes

que puede ayudar a silenciar la expresión de genes dañinos y las vacunas terapéuticas para el cáncer que a diferencia de las vacunas tradicionales, estas nuevas vacunas aprovechan el poder del sistema inmunitario para luchar contra el cáncer en lugar de prevenirlo.

La primera vacuna terapéutica contra el cáncer fue aprobado en 2010 (Gryta, 2011).

Nuevos horizontes en la medicina personalizada

La medicina personalizada constituye un nuevo horizonte y presenta nuevas herramientas para ayudar a diagnosticar y tratar a los pacientes sobre la base de la creciente comprensión de las bases genéticas y moleculares de la enfermedad.

Este enfoque es cada vez más generalizado, particularmente en el tratamiento del cáncer y tiene potencial para prevenir la enfermedad, encontrar un tratamiento más rápido, evitar los efectos secundarios, mejorar la calidad de vida los pacientes y tratar la enfermedad con más eficacia.

A medida que el costo de la atención de la salud sigue en aumento, la medicina personalizada podría ayudar a controlar los costos mediante la reducción de tratamientos innecesarios y la disminución de los eventos adversos (Personalized Medicine Coalition, 2011).

Según la Coalición de Medicina Personalizada, habría en el año 2006 trece destacados ejemplos de medicamentos personalizados, tratamientos y diagnósticos disponibles.

En el año 2011 estos serían 72 (Personalized Medicine Coalition, 2011 (2)).

Del mismo modo, una encuesta realizada en el 2010 por el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos encontró que las empresas vieron un aumento de aproximadamente 75% en la inversión de la medicina personalizada, entre 2005 y 2010 y se

avances en el conocimiento de la biología del ARN, como ha sido el descubrimiento del proceso de interferencia por ARN (ARNi), han permitido la investigación de las posibilidades del ARN como molécula terapéutica de determinadas enfermedades genéticas.

La terapia basada en ARN tiene como finalidad modular la expresión de los genes causantes de la enfermedad empleando moléculas de ARN que reconocen a los ARNm producto de la transcripción de esos genes. La molécula de ARN que va a actuar como molécula terapéutica podrá eliminar el ARNm diana o modificarlo añadiendo o eliminando fragmentos del ARNm correspondientes a exones alterados o a intrones que aparecen en el ARNm de forma anómala. En general las estrategias basadas en ARN van a actuar alterando el proceso de "splicing", promoviendo un proceso conocido como "trans-splicing" o participando en fenómeno de interferencia por ARN (ARNi).

espera ver un incremento adicional del 53% entre 2010 y 2015 (Tufts Center for the Study of Drug Development, 2010).

Según un informe de Innovación de la FDA del 5 de octubre de 2011, la *"Promoción de la medicina personalizada significa asegurarse que los centros de productos medicinales de la FDA trabajen juntos como un equipo para conseguir nuevos y efectivos tratamientos para los pacientes tan pronto como sea posible"*.

Sin embargo, el registro sanitario de productos y servicios de medicina personalizada es sólo la mitad de la batalla. Será necesario su reconocimiento por los seguros de salud o coberturas y deberán demostrar su valor desde un punto de vista económico.

Que la medicina personalizada se convierta en una realidad en la práctica médica llevará consigo la necesidad de que los médicos y otros profesionales de la salud tengan que administrar o asesorar sobre la aplicación de un número creciente de pruebas moleculares y genéticas de drogas farmacogenómicamente guiadas, tomar decisiones de tratamiento sobre la base de pruebas de predicción y estimaciones de riesgo además de utilizar sistemas de información para la gestión de la atención al paciente.

Generará además, nuevos problemas éticos y legales a consecuencia de las pruebas moleculares y genéticas.

La adopción de la tecnología y los enfoques de la medicina personalizada van a depender en gran medida del grado en que la comunidad de proveedores sea educado o adquiera los conocimientos necesarios en el campo y se prepare para participar en la práctica médica, en la evaluación de riesgos y en el modelado predictivo - pronóstico.

Por otro lado crea un nuevo escenario donde los pacientes pueden llegar a ser participantes activos en su propio cuidado médico, completando el lazo entre el médico, el paciente y la investigación médica.

La medicina personalizada es una oportunidad para revolucionar el cuidado de la salud, pero requerirá esfuerzo de equipo por parte de los innovadores, de los empresarios, de los reguladores, de los contribuyentes y finalmente de los legisladores.

"Por más maravillosa que sea la estrategia, de vez en cuando hay que examinar los resultados".

Winston Churchill

5.2. Antecedentes normativos en países de América del Sur: Colombia, Perú, Chile y Ecuador

5.2.1. Colombia

En julio de 2010 es promulgada en Colombia la Ley 1392 en la cual se define y regula la atención de las enfermedades huérfanas en el país.

El objetivo de la ley es garantizar la cobertura de todos los colombianos que sufran de estas enfermedades y rigen los principios de universalidad, corresponsabilidad, solidaridad e igualdad.

Esta norma definió una enfermedad huérfana como aquella que afecta a 1 por cada 2.000 personas.

Posteriormente y en el año 2011, esta prevalencia fue modificada mediante la Ley 1438 que establece como enfermedad huérfana a aquella que afecta a menos de una persona por cada 5.000 habitantes.

Dentro de esta definición se incluyen las enfermedades raras, las ultra raras y las olvidadas.

A fin de obtener y mantener una lista de denominación de las enfermedades huérfanas el Ministerio de la Protección Social (MPS) y a través de acuerdos con la Comisión de Regulación en Salud (CRES) publicará una lista y actualizará la misma cada dos años.

Según la Ley 1.392, la financiación para el diagnóstico, tratamiento, medicamentos, procedimientos y cualquier otro servicio requerido por las personas que sufran de enfermedades huérfanas, se obtendrá de recursos dispuestos por la Ley 715 de 2.001, los recursos faltantes se financiarán a partir de la subcuenta de Eventos Catastróficos y Accidentes de Tránsito (subcuenta ECAT), del Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA).

Autoriza al Gobierno Nacional para que en un año adopte un sistema de negociación y compra, que podrá ser centralizado.

El seguimiento y control de lo dispuesto por la Ley será función de la Superintendencia Nacional de Salud, que se encargará de la inspección, vigilancia y control sobre acceso, prestación de servicios y manejo de los datos.

En el sistema judicial colombiano, las enfermedades raras son también un punto de consideración. La sentencia T760 de 2.008 de la Corte Constitucional colombiana, ha hecho precisiones importantes sobre el sistema de salud colombiano.

Entre éstas, obliga al Estado a modificar el plan de beneficios o Plan Obligatorio de Salud (POS). En su Auto de Seguimiento número 226 (Numeral iv del punto 2,3) asevera: "*...las actualizaciones interiores del POS incentivarán el acceso a servicios médicos para aquellas personas que sufren de enfermedades catastróficas, huérfanas y raras*" (Roselli & Rueda, 2011).

5.2.2. Perú

En junio del 2011, se promulgó la Ley 29.698 que declara de interés nacional la prevención, el diagnóstico, la atención integral de salud y la rehabilitación de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.

Se definen las enfermedades raras o huérfanas como aquellas enfermedades que comprometen seriamente la vida, cuya prevalencia es baja y que tienen problemas en su diagnóstico y seguimiento. No establece el criterio de prevalencia.

En esta ley se da importancia a la enseñanza en los centros de educación superior, para aumentar así el diagnóstico oportuno.

Establece a través del Ministerio de Salud la implementación del registro nacional de pacientes que padecen enfermedades raras o huérfanas a fin de obtener un mayor conocimiento respecto de la incidencia, prevalencia y mortalidad según área geográfica y a efectos de identificar los recursos sanitarios, sociales y científicos que sean requeridos.

Para el financiamiento de las enfermedades huérfanas o raras, al ser un gasto prioritario, se genera la Unidad Ejecutora Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como administradora de fondos de aseguramiento.

5.2.3. Chile

La regla de rescate fue uno de los criterios explícitos empleados por Chile cuando se diseñó su reforma de salud y se establecieron las prioridades en su plan de beneficios por patologías.

De las 56 patologías incluidas en la versión del Plan AUGE¹⁰⁹ del año 2007, en 25 de ellas se invocó la "regla de salvamento".

Fue así como incluyó, junto al infarto de miocardio y la diabetes mellitus, trastornos congénitos mucho más infrecuentes como la fibrosis quística o el labio y paladar hendidos (Vargas & Poblete, 2008).

La regla de salvamento

Se denomina regla de salvamento a la obligación humana por salvar la vida a una persona que se encuentre en peligro inminente de muerte.

Salvar a las personas que corren un peligro mortal, o de sufrir un daño serio, es algo que la sociedad valora.

Son muchos los ejemplos que se pueden citar de la aplicación en la práctica de la regla de salvamento en contextos tanto médicos como no médicos.

En un contexto médico se encuentran los esfuerzos terapéuticos suministrados a pacientes en unidad de cuidado intensivo, sabiendo que la probabilidad de recuperación es muy baja.

Los recursos que se despliegan para rescatar a un náufrago o a un montañista perdido son ejemplos en un contexto no médico.

Un ejemplo de la regla de salvamento, que tuvo una amplia cobertura mediática, fue la inversión de varios millones de dólares en el rescate de los 33 mineros chilenos que en

¹⁰⁹ El Auge es un plan de salud universal para todos los afiliados del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRES) un sistema privado de seguros de salud actualmente conformado por trece aseguradoras, siete abiertas y seis cerradas. El AUGE busca contribuir a elevar el nivel de salud de la población; desarrollar armónicamente los sistemas de salud centrados en las personas; fortalecer el control de los factores que puedan afectar la salud y reforzar la gestión de la red nacional de atención. Garantiza: el acceso; la oportunidad de atención; la protección financiera, la calidad y la equitatividad. Disponible en: http://web.minsal.cl/AUGE_INTRODUCCION

agosto de 2010 quedaron atrapados cientos de metros bajo tierra¹¹⁰. En esas circunstancias, son pocas las personas que objetarían el rescate aduciendo quizás, con lógica financiera, que esa misma suma de dinero invertida en programas de salud infantil podría haber salvado muchas más vidas. En la naturaleza individual y colectiva del ser humano está el esfuerzo por rescatar a alguna persona cercana o conocida cuando está en peligro de muerte sin tener en cuenta los costos que implique y sin importar que a su vez, se afecte la salud de muchísimas personas desconocidas.

Un resumen de los argumentos éticos y económicos a favor y en contra de la regla de salvamento se presentan en (Osborne & Evans, 1994).

La regla de salvamento prioriza la gravedad de la enfermedad, tanto sobre la efectividad como sobre los costos; en ella domina la naturaleza humana sobre la lógica o sobre la ética utilitarista¹¹¹.

En economía de la salud, la regla de salvamento choca con los argumentos que defienden escoger solo aquellas intervenciones costo-efectivas, para maximizar la eficiencia en el uso de los recursos.

La regla de salvamento en otros países del mundo

El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee en inglés (PBAC), definió que un tratamiento debe cumplir las siguientes condiciones para que la regla de salvamento aplique:

1. No debe existir en el país un tratamiento alternativo (esta condición es de cumplimiento obligatorio).
2. La condición debe ser severa progresiva, en la que se espera una muerte prematura. Mientras más joven sea la persona y más severa su condición, más justificación hay.
3. La condición debe afectar a un reducido número de pacientes, mientras menos sean éstos, mayor consideración reciben (Cookson, McCabe, & Tsuchiya, 2008)

¹¹⁰ Disponible en: <http://www.elpais.com/especial/33-vidas-bajo-tierra/>

¹¹¹ El utilitarismo es una teoría ética que asume las siguientes tres propuestas: 1.- lo que resulta intrínsecamente valioso para los individuos, 2.- el mejor estado de las cosas es aquel en el que la suma de lo que resulta valioso es lo más alta posible y 3.- lo que debemos hacer es aquello que consigue el mejor estado de cosas conforme a esto. Es a veces resumido como "el máximo bienestar para el máximo número". De este modo el utilitarismo recomienda actuar de modos que produzcan la mayor suma de felicidad posible en conjunto en el mundo.

El Instituto de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), creó un Consejo de ciudadanos conformado por 30 personas de la comunidad, para discutir la aplicabilidad de la regla de salvamento en el sistema de salud británico.

Este Consejo de Ciudadanos planteó lo siguiente:

¿Hay alguna preferencia por salvar la vida de personas que se encuentran en inminente peligro de fallecer sobre la vida de otras personas que no se encuentran en riesgo inminente o sobre la vida de muchas personas indeterminadas en el futuro?

Si la respuesta fuera no, se ignoraría la regla de salvamento y el proceso terminaría ahí.

Si la respuesta fuera si, entonces el Consejo debía dejar explícito bajo qué condiciones y hasta qué límites se debía aplicar la regla de salvamento (NICE, 2006).

El Consejo llegó a un consenso en cuanto que en ciertas circunstancias la sociedad en general repudiaría la no aplicación de la regla de salvamento y la consideraría como inhumana.

Determinó que para aplicar la regla de salvamento se debían considerar las siguientes cuestiones:

¿Es necesaria la intervención para evitar la muerte del individuo de forma inmediata o a corto plazo?

¿Qué tanta es la probabilidad de incrementar la calidad de vida del individuo?

¿Los eventos adversos que se pueden presentar con el tratamiento no cambiarán el beneficio del mismo?

¿Hay alguna probabilidad demostrada de incrementar la expectativa de vida del individuo?

¿Qué consecuencias se esperan si el tratamiento no se suministra?

¿Cuáles son los tratamientos alternos y cómo se comparan?

¿Suministrar el tratamiento puede traer beneficios al conocimiento científico de la enfermedad?

¿El sistema de salud está en capacidad de pagarlo?

¿Hasta qué punto es demostrable su efectividad?

¿Hay razones para creer que este tratamiento podría marcar un precedente en otros pacientes con esta misma condición, que lleve a una reducción futura de los precios?

¿El tratamiento de esta condición ayuda a la salud pública? (NICE, 2006).

5.2.4. Ecuador

En Julio del 2010, la asambleísta Scheznarda Fernández planteó este tema por primera vez. La Asamblea Nacional debatió y aprobó la Ley Orgánica Reformatoria a La Ley Orgánica de Salud, Ley 67 para incluir el tratamiento de las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas en primer debate el 7 y 12 de julio de 2011, en segundo debate el 7 de noviembre de 2011 y se pronunció sobre la objeción parcial del Presidente de la República el 21 de diciembre de 2011.

La ley es publicada finalmente en el Registro Oficial número 625 el 24 de enero de 2012. Se sustenta en el artículo 50 de la Constitución de la República el cual dispone que *"El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente"*.

La ley orgánica Reformatoria en su artículo 4to modifica el artículo 259 de la Ley Orgánica de Salud agrega y define a las Enfermedades Raras y Huérfanas, incluyendo a las de origen genético como *"aquellas enfermedades potencialmente mortales, o debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y de alta complejidad."*

En los considerandos las caracteriza con una prevalencia menor de 1 por cada 10.000 personas y como enfermedades de alto costo y de gran impacto económico para las familias.

La Ley incorpora y se refiere simultáneamente a las enfermedades catastróficas las cuales define en su artículo 4to modificador del artículo 259 de la Ley Orgánica de Salud como aquella que cumple con las siguientes características:

- a) que implique un alto riesgo para la vida de la persona;*
- b) que sea una enfermedad crónica y por lo tanto que su atención no sea emergente; y*
- c) que su tratamiento pueda ser programado o que el valor promedio de su tratamiento mensual sea mayor al determinado en el Acuerdo Ministerial de la Autoridad Sanitaria".*

En el artículo 36 establece que quienes adolezcan de enfermedades de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en el ámbito público y privado.

Agrega en el Título II de la Ley Orgánica de Salud (Ley 67), un Capítulo III-A en el que reconoce en su artículo 1 como de interés nacional a las enfermedades raras o huérfanas y establece que a través de la Autoridad Sanitaria Nacional implementará las acciones necesarias para la atención de quienes la padezcan con el fin de *"mejorar la calidad y expectativa de vida y bajo los principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y calidez; estándares de calidad, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, habilitación y curación. Las personas que sufran estas enfermedades serán consideradas en condiciones de doble vulnerabilidad"*.

En el artículo 5 y a través de la Autoridad Sanitaria Nacional delega la regulación de la producción e importación de medicamentos e insumos especiales para tratar enfermedades consideradas raras o huérfanas y debe esta autoridad procurar la provisión suficiente y necesaria de tales medicamentos para los pacientes según sus necesidades a fin de favorecer el acceso e insumos especiales para su tratamiento.

El artículo 6 agrega disposiciones transitorias las cuales establecen que el Ministerio de Salud Pública (MSP) emitirá y actualizará la lista de enfermedades consideradas raras o huérfanas al menos cada 2 años y tomando como referencia las enfermedades así consideradas por la OMS/OPS además de establecer que el estado asumirá el costo de los tratamientos.

Posteriormente en Septiembre de 2012 el MSP y a través del Registro Oficial N° 798 emitió un Acuerdo Ministerial donde se establecen los criterios de inclusión de las enfermedades raras y huérfanas de baja prevalencia a ser atendidas progresivamente¹¹² y publica el listado de enfermedades raras y huérfanas a ser cubiertas.

El acuerdo las caracteriza como enfermedades generalmente de origen genético; de curso crónico, progresivo, degenerativo con una elevada morbi-mortalidad y alto grado de discapacidad física, mental, conductual y sensorial, que puede comprometer la autonomía de los pacientes; de gran complejidad, diagnóstica, pronóstica y terapéutica; y que requieren un tratamiento permanente, seguimiento e intervención multi e interdisciplinario.

¹¹² Disponible en: <http://www.derechoecuador.com/productos/producto/catalogo/registros-oficiales/2012/septiembre/code/20503/registro-oficial-no-798--jueves-27-de-septiembre-del-2012#1829>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Las define como *"aquellas que se consideran potencialmente mortales o debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y alta complejidad, constituyen un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por ser crónicos y discapacitantes. Sus recursos terapéuticos son limitados y de alto costo, algunos se encuentran en etapa experimental"*.

Agrega y define como baja prevalencia a las enfermedades raras cuando se presentan en una por cada 10.000 personas y ultra raras cuando la prevalencia es menor a una por cada 50.000 personas.

Colombia, Perú, Chile, Ecuador y Argentina son los países con antecedentes normativos en América del Sur.

El Cuadro 3, resume las características de cada legislación.

Cuadro 3. Legislación en América del sur: Comparación de las políticas de cinco países para el desarrollo de medicamentos huérfanos.

	Argentina	Colombia	Perú	Chile	Ecuador
Marco Legal (año)	Ley para el cuidado de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes (2011) Disposición de Registro Bajo condiciones especiales (2012)	Ley 1392 para Enfermedades Huérfanas (2010) Ley 1438 (2011)	Ley para la atención integral de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. (2011)	Regla de salvamento en el Plan Auge (2005 al 2013)	Ley Orgánica Reformativa a La Ley Orgánica de Salud, Ley 67 (2012)
Autoridad Regulatoria	MSAL/ANMAT	MPS/CRES	MSAL	ISP	MSP
Alcance	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos
Naturaleza de la enfermedad	Raras Serias	Raras Ultra raras Olvidadas	Raras Huérfanas	Raras Huérfanas Serias	Raras Huérfanas
Prevalencia (igual o inferior a)	1: 2.000	1: 5.000	No establecida	No establecida	1: 10.000 para raras 1: 50.000 para ultra raras
Financiamiento	OS** Nacionales OS** Provinciales OS** Privadas / Servicios de salud prepagos.	Recursos Ley 715 de 2.001. Subcuenta ECAT, FOSYGA	FISSAL	FONASSA. ISAPRES	Estatal (art 6)

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Incentivos Regulatorios	NO	NO	NO	NO	NO
Incentivos Económicos	NO	NO	NO	NO	NO
Incentivos Comerciales	NO	NO	NO	NO	NO

** Obras Sociales

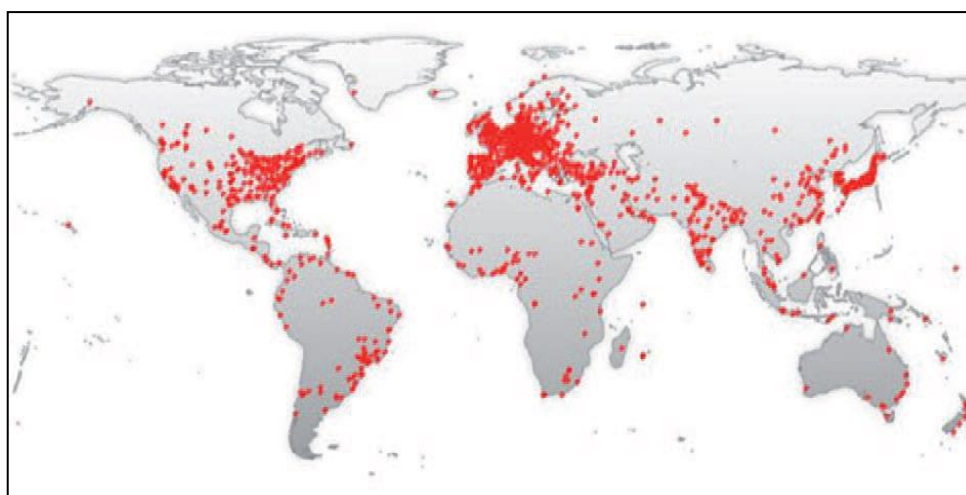
Fuente: Elaboración propia en base a normativas

Al día de hoy ninguno de estos países ha establecido incentivos específicos para su I&D. Actualmente Brasil, está discutiendo un proyecto nacional sobre Atención Integral de Personas con Enfermedades Raras en el Sistema Único de Salud. El programa incluye una clasificación de las enfermedades raras en cuatro grupos.

Según el análisis bibliométrico¹¹³ publicado por Roselli y Rueda (op.cit) los países en Latinoamérica con más publicaciones en el año 2008 eran Brasil, Méjico, Argentina, Chile y Venezuela. Colombia era el sexto país y de 11 artículos publicados, 5 eran reportes de casos siendo el tema de interés los aspectos éticos suscitados por las enfermedades huérfanas.

En el mundo, Estados Unidos, Alemania, Japón, Francia e Italia eran en ese momento los países con más publicaciones. La Figura 6 lo ilustra claramente.

Figura 6. Distribución mundial de la investigación en enfermedades raras. Año 2008.



Fuente: Diego Roselli, Juan David Rueda, 2011. Op. Cit.

¹¹³ El análisis bibliométrico es una herramienta que combina la matemática y la estadística y analiza el número de publicaciones, los temas abordados y la distribución geográfica de los documentos científicos.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

El número de publicaciones halladas en el mundo hasta el año 2013 son 20.127 para las enfermedades raras y 15.255 para las investigaciones alcanzando su número más importante en el 2012 siendo el mismo 1.371 y 1.485 respectivamente¹¹⁴.

Para el caso de las enfermedades olvidadas son 1.234 las publicaciones y 1.932 las investigaciones totales alcanzando su número más importante en el año 2013 con 143 publicaciones y 302 investigaciones.

¹¹⁴ Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

"Las voluntades débiles se traducen en discursos; las fuertes en actos".

Gustavo Le Bon

5.3. Las asociaciones civiles y su contribución a la resolución del problema en el mundo.

Las asociaciones civiles, son alianzas no-gubernamentales dirigidas por organizaciones de pacientes e individuos activos en el campo de las enfermedades raras, dedicadas a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con una enfermedad rara o poco frecuente. No tienen fines de lucro.

Estas asociaciones u organizaciones de pacientes trabajan en cooperación con la academia, el gobierno, la industria y otras organizaciones internacionales a efectos de generar los cambios en un país y en una región.

Promueven que sea cooperativa e internacional a efectos de que se trabaje con la última tecnología y se comparta el conocimiento de todos los expertos.

Sus acciones buscan una concientización y participación integral para que los resultados modifiquen la calidad de vida del paciente en forma concreta.

Organizan conferencias y comparten responsablemente el conocimiento generado entre ciencia, gobiernos, industria y grupos de pacientes unidos.

5.3.1. Participación en el área gubernamental

Los países pioneros como los Estados Unidos y la Unión Europea, han incluido en los organismos regulatorios a los pacientes a través de la legislación. De esta manera han capitalizado una herramienta importante para el desarrollo.

En Europa el comité para drogas huérfanas denominado COMP¹¹⁵ es parte del organismo estatal de regulación de medicamentos de la Unión Europea.

¹¹⁵ The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) fue creado como parte de la Regulación (EC) No 141/2000 (the Orphan Drug Regulation) con el fin de revisar las solicitudes para un "medicamento huérfano".

Este, está formado por tres miembros de organizaciones de pacientes, de los cuales 2 son representantes por EURORDIS, un miembro de cada país de la Unión Europea y tres miembros nominados por la EMA.

5.3.2. Participación en la asistencia a los protocolos de las empresas farmacéuticas

La asistencia a los protocolos por parte de la industria farmacéutica, está contemplada en las leyes de medicamentos huérfanos vigentes en los países pioneros. Esto significa que las compañías pueden tener un asesoramiento gratuito para desarrollar sus protocolos.

En el caso de los países miembros de la Comunidad Europea, luego de recibir un medicamento el estatus de designado como huérfano basado en la opinión de COMP y EMA, el sponsor podrá recibir asistencia para el protocolo. Esta asistencia puede ser obtenida en cualquier periodo del desarrollo.

Las recomendaciones que se le dan al sponsor surgen del trabajo articulado entre los expertos, partes interesadas, COMP y los pacientes. Se solicita a la empresa farmacéutica que envíe una serie de preguntas destinadas a los pacientes.

EURORDIS convoca a los pacientes que poseen esa enfermedad, revisa si son formulables a los pacientes, se evalúan los posibles conflictos de interés que puedan tener y luego los invita a contestar preguntas tales como:

- ¿Existe alguna información que usted crea que hay que agregar en el folleto o prospecto?
- ¿Existe algún efecto secundario que le preocupe especialmente?
- ¿Usted cree que la medicación es fácil de tomar?
- ¿Usted cree que hay importantes representantes que deberían estar involucrados en el estudio clínico?

Aquellas compañías que han solicitado asistencia han obtenido los mejores resultados¹¹⁶.

¹¹⁶ ECRD 2012, 6th European Conference on rare Diseases & Orphan Products, 23 al 25 de Mayo. Bruselas Bélgica.

Muy probablemente la participación de los pacientes en los procesos que los involucra, contribuye de una manera favorable.

5.3.3. Compartir responsablemente diagnósticos y o tratamientos.

La gran mayoría de las enfermedades raras carecen de diagnósticos y/o tratamientos.

Para muchas enfermedades raras la falta de investigación sistemática e integral ocurre por falta de inversión, falta de interés académico o sanitario debido a la baja prevalencia o bien desconocimiento general del problema, ya que no existe concientización y visibilidad.

Es la voz de las organizaciones de pacientes y enfermos que reclama se investigue e instale y da visibilidad al problema.

Desde el año 2001 EURORDIS organiza cada dos años la Conferencia Europea de Enfermedades Raras y Productos Huérfanos ECRD, que constituye en sí un foro único de exposición, discusión y evaluación de las diferentes iniciativas.

Intervienen académicos, profesionales sanitarios, la industria, los responsables políticos, representantes de pacientes, pacientes y sus cuidadores o proveedores de cuidados.

Los objetivos de la conferencia son:

1. Difundir la información de salud más actualizada en relación a lo concerniente a enfermedades raras a todas las partes interesadas.
2. Demostrar la importancia de las acciones comunitarias en el campo de las enfermedades raras y examinar los progresos realizados hasta la fecha.
3. Elaborar estrategias y mecanismos para un mayor intercambio de información entre los interesados: pacientes, voluntarios, profesionales sanitarios, responsables políticos, investigadores y la industria a nivel nacional y europeo.
4. Intercambiar conocimientos y mejores prácticas en todos los temas de salud vinculados a las enfermedades raras.
5. Sostener los esfuerzos de las políticas para enfermedades raras.
6. Estimular el diálogo sobre políticas para las enfermedades raras en países que se incorporan a la Unión Europea.
7. Presentar objetivos específicos, alcanzables a nivel nacional y regional con el fin de reducir las desigualdades en salud.

En la 6ta Conferencia Europea realizada durante el año 2012¹¹⁷ concurren 649 delegados de 45 países, entre los que pueden mencionarse a Estados Unidos, Canadá, Japón, países de Europa del Este y de Argentina.

La presidenta de COD expuso además la situación a nivel mundial al incluir a los países denominados emergentes (Rieger, 2012).

El lema de la misma fue: *"Un mejor futuro para los pacientes, elaborando juntos la agenda 2020"*. Expusieron 131 personas en un total de 39 sesiones y se presentaron 155 trabajos en poster.

La conferencia abarcó investigación, desarrollo de nuevos tratamientos, asistencia sanitaria, asistencia social, información, salud pública y la ayuda a nivel europeo, nacional y regional.

Siete fueron los temas de la conferencia:

1. Planes Nacionales para las Enfermedades Raras;
2. Centros de Expertos y Redes Europeas de Referencia;
3. Información y Salud Pública;
4. Investigación del Laboratorio a la Práctica;
5. Acceso a los Productos Huérfanos y Terapias para las Enfermedades Raras;
6. Normativa de los Productos Huérfanos y Terapias para las Enfermedades Raras;
7. Empoderamiento de los Pacientes.

El evento fue co-organizado por DIA Europe¹¹⁸ en asociación con el Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea (EUCERD); Orphanet; la EMA; NORD de Estados Unidos; la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG); Empresas Biofarmacéuticas Europeas (EBE); la Asociación Europea de Bioindustrias (EuropaBio) y el apoyo de la Agencia Ejecutiva de Sanidad y Consumo de la Comisión Europea, la Asociación Francesa de Distrofia Muscular (AFM Téléthron)¹¹⁹.

¹¹⁷ Resumen de la ECRD 2012, 6th European Conference on rare Diseases & Orphan Products

¹¹⁸ Actúa como foro mundial para el intercambio de conocimiento fomentando la innovación para elevar el nivel de salud y bienestar en todo el mundo. Es una asociación neutral, global, sin fines de lucro.

¹¹⁹ AFM-Téléthron asociación de pacientes y familias afectadas por una enfermedad genética, rara y progresiva que conduce a desventajas: enfermedades neuromusculares.

5.3.4. La información desde las organizaciones hacia los pacientes.

Las asociaciones de pacientes apoyan las investigaciones clínicas en las que entienden, se espera la mejora de la calidad de vida de las personas con enfermedades raras y la de su grupo familiar.

Investigar es un medio de llegar a objetivos y a soluciones concretas y la divulgación de los avances en enfermedades huérfanas, es una herramienta que permite incorporar conocimientos con el respaldo de las evidencias comprobadas. Es la exploración de variables de conocimiento para ser utilizados en la búsqueda de soluciones y constituye en sí, la manera de trabajar para que las enfermedades raras dejen de serlo y se traslade el conocimiento y tecnología rápidamente en beneficio del afectado y de su grupo familiar.

Cuando la investigación comprende las etapas clínicas en la que participan pacientes voluntarios la ciencia se orienta hacia resultados verdaderos.

Para el caso de enfermedades raras son muy importantes los estudios de fase IV, aquellos que se hacen para observar efectos a largo plazo y una vez que el tratamiento ya ha sido aprobado por las autoridades sanitarias del país y generalmente, en pacientes con diferentes complicaciones.

Se estudia el impacto en calidad de vida, en los aspectos socio-económicos y permite dar una opinión más acabada sobre la utilidad de un tratamiento a lo largo del tiempo.

La participación en un estudio es un gran aporte a la ciencia pero exige de mucha responsabilidad para cumplir con las premisas y cuidar la salud personal al mismo tiempo.

En el mundo y de acuerdo a lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas¹²⁰, cuando un médico o investigador ofrece participar a una persona en una investigación clínica, debe dar

¹²⁰ El primer intento de establecer normas éticas para la experimentación en el ser humano lo constituyó el llamado Código de Nuremberg, elaborado al final de la Segunda Guerra Mundial en respuesta a los crímenes cometidos, bajo la apariencia de investigación clínica en campos de concentración nazis. Este código hacía más hincapié en los intereses de la sociedad que en los del propio paciente y se refería a los riesgos de carácter vital y no a las molestias que puede sufrir un paciente al ser incluido en un ensayo clínico. En 1964 la Asociación Médica Mundial adoptó la denominada Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en el ser humano, posteriormente modificada en Tokio en 1975 y ratificada en las reuniones de la Asamblea Médica Mundial de Venecia en 1983, de Hong Kong en 1989, de Somerset West, Sudáfrica en 1996 y de Edimburgo en 2000. Los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki establecen la necesidad de que el protocolo de un ensayo clínico sea aprobado por un Comité Ético y la necesidad de consentimiento previo, libre e informado del paciente incluido en el mismo. Ni el Código de Nuremberg ni la Declaración de Helsinki gozan de fuerza legal pero constituyeron la base sobre la cual los gobiernos construyeron sus normas sobre "Investigación médica en el ser humano".

explicación de los motivos del estudio, quién lo hace, quién lo autoriza y cuáles son los riesgos y beneficios. Debe decir cuáles son las alternativas terapéuticas y si el paciente no desea participar en el mismo, la relación médico-paciente debe continuar normalmente.

Debe comunicar oportunamente que es posible aceptar, no aceptar o empezar el estudio y luego retirarse en cualquier momento. La participación en una investigación es absolutamente voluntaria.

Cuando el nuevo tratamiento no está autorizado para comercializar el mismo no puede ser cobrado al paciente. Tampoco el tratamiento de comparación si lo hubiere o los exámenes que se deben hacer durante todo el periodo de investigación.

La investigación clínica es absolutamente gratuita hasta la fase IV.

Para que una persona pueda participar de una investigación el médico o investigador debe solicitar la firma de un formulario denominado como Consentimiento Informado.

El formulario debe contener un resumen de la explicación que se brinda para solicitar participar y debe estar fechado y firmado tanto por el paciente como por el médico.

Una copia del mismo debe ser entregada para el paciente.

No es necesario que el paciente firme ese consentimiento en el momento. Puedo solicitar la información escrita, llevarla a casa, informarse con otros médicos, consultar a las autoridades sanitarias o discutir con sus allegados su participación, antes de firmar.

Una vez que ha decidido participar es importante que el paciente asuma la responsabilidad de cumplir con lo que se pide.

Las investigaciones son costosas, los resultados se basan en las respuestas del paciente y para que sea posible avanzar en el conocimiento verdadero, la participación responsable es esencial.

Las organizaciones de pacientes ayudan a verificar si están dadas todas las condiciones de una investigación segura. Pueden:

- Orientar para una segunda opinión.
- Verificar que no haya vulnerabilidades especiales por ser una enfermedad rara.
- Publicar los comentarios de los pacientes como participantes y en caso de resultados positivos ayudan a que otros con la misma enfermedad lo hagan.
- Eventualmente pueden ayudar a los investigadores en la tarea de sostener los cumplimientos y el apoyo del grupo familiar si se acuerda un programa de trabajo conjunto.

5.3.5. Empoderamiento de la sociedad civil.

El Banco Mundial¹²¹ define el empoderamiento como *"el proceso de aumentar la capacidad de los individuos o grupos a tomar decisiones y transformar esas opciones en acciones y resultados deseados"*.

La Organización Mundial de la Salud considera al empoderamiento de pacientes como un requisito previo para la salud y ha instado a una cooperación proactiva y una estrategia de autoayuda de los pacientes para mejorar los resultados sanitarios y la calidad de vida del enfermo crónico¹²².

Paloma Tejada, directora de comunicaciones de EURORDIS, narra que a pesar de que la angustia de los padres de niños con enfermedades raras inicialmente puede llevarlos a aislarse, pronto se dan cuenta de que hablar con personas que están atravesando por la misma situación es invaluable. Deben intentar conectarse con otros ya que conectarse va más allá de buscar personas que comprendan por lo que están pasando sino que es un modo de averiguar sobre nuevos tratamientos o investigaciones promisorias¹²³.

El empoderamiento es una necesidad para las personas con enfermedades raras, por ser crónicas, de difícil manejo, poco frecuentes, por necesitar de los esfuerzos coordinados para que haya progresos.

Un estudio realizado en España por la Fundación Farmaindustria, asociación empresarial que agrupa a la gran mayoría de los laboratorios farmacéuticos de medicamentos de prescripción en España, muestra una fotografía del movimiento asociativo de pacientes y de su contribución.

La encuesta recabó datos de 758 asociaciones sobre 1.555 localizadas en ese país, que representan a 433.142 pacientes.

Según los hallazgos de la encuesta, los pacientes se agruparon por tipos de enfermedades, siendo mayoría las asociaciones que se refieren a patologías prevalentes, con fuertes

¹²¹ Disponible en:

<http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/TOPICS/EXTPOVERTY/EXTEMPowerment/0,,contentMDK:20245753~menuPK:546167~pagePK:148956~piPK:216618~theSitePK:486411,00.html>

¹²² Disponible en: <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>

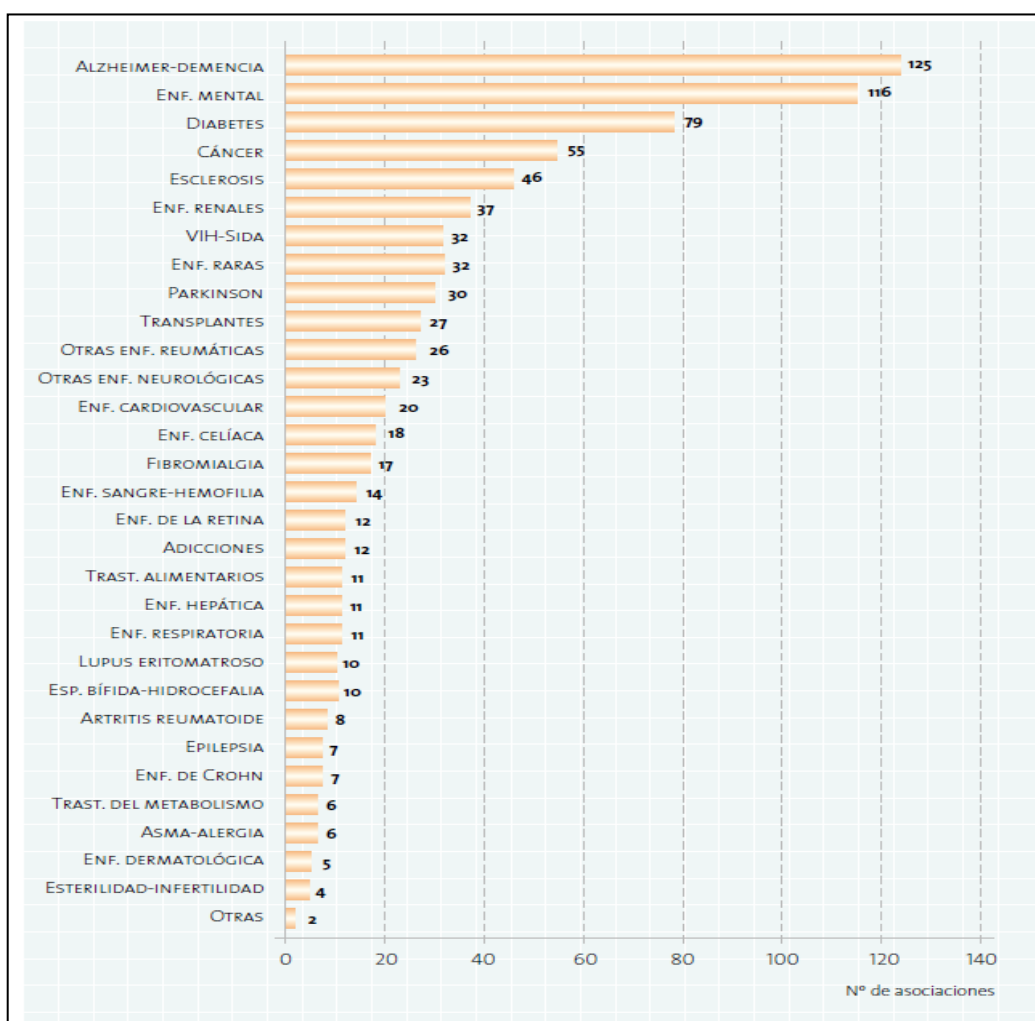
¹²³ Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/index.html>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

implicancias familiares, sociales y económicas, o en las que requieren ayudas y recursos asistenciales por parte de las administraciones.

Las enfermedades de las que más se ocupan las asociaciones en España son las de Alzheimer/demencia senil, enfermedades mentales, diabetes, cáncer, esclerosis, enfermedades renales, VIH/SIDA, enfermedades raras (Gráfico 7).

Gráfico 7. Enfermedades o trastornos de las que se ocupan las asociaciones



Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes

Sobre la base del protagonismo cada vez mayor que tienen los pacientes en la toma de decisiones por parte de los agentes de salud y de las agencias sanitarias, el estudio realizó una encuesta de opinión entre enfermos crónicos para conocer sus opiniones y expectativas, su valoración ante la enfermedad o la asistencia que reciben entre otros aspectos.

Entre las actividades que llevan a cabo estas organizaciones, resulta de mayor interés para el paciente que éstas faciliten información sobre la enfermedad y sus tratamientos, que ofrezcan educación y formación sobre cómo manejar su dolencia, y que fomenten la investigación científica sobre la patología y sus tratamientos.

En menor porcentaje, se cita también la petición de mejorar la asistencia a las administraciones, la búsqueda de ayudas económicas y materiales, o que se realicen campañas de sensibilización al público (Cuadro 4).

Cuadro 4. Actividades que esperan los pacientes desarrollen sus asociaciones.

ACTIVIDADES MÁS IMPORTANTES QUE DEBEN DESARROLLAR LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES	TOTAL (N = 1.051) %	CITADO EN 1º LUGAR (N = 1.051) %
Información sobre la enfermedad y sus tratamientos	61,9	40,1
Educación y formación sobre cómo manejar la enfermedad	55,2	20,1
Fomentar la investigación científica sobre la enfermedad y sus tratamientos	47,9	10,2
Pedir mejoras de asistencia a las administraciones	36,5	9,2
Búsqueda de ayudas económicas y materiales	28,1	5,0
Hacer campañas de sensibilización al público	18,1	4,6
Estar en contacto e intercambiar opiniones con otros enfermos	17,4	2,8
Gestionar trámites, bajas, invalidez	9,3	1,0
Ofrecer defensa jurídica	5,2	0,7
Ns/Nc	-	6,5
TOTAL	Respuesta múltiple	100,0

Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes.

La formación y la información son las actividades para las que las asociaciones de pacientes en España disponen de más recursos.

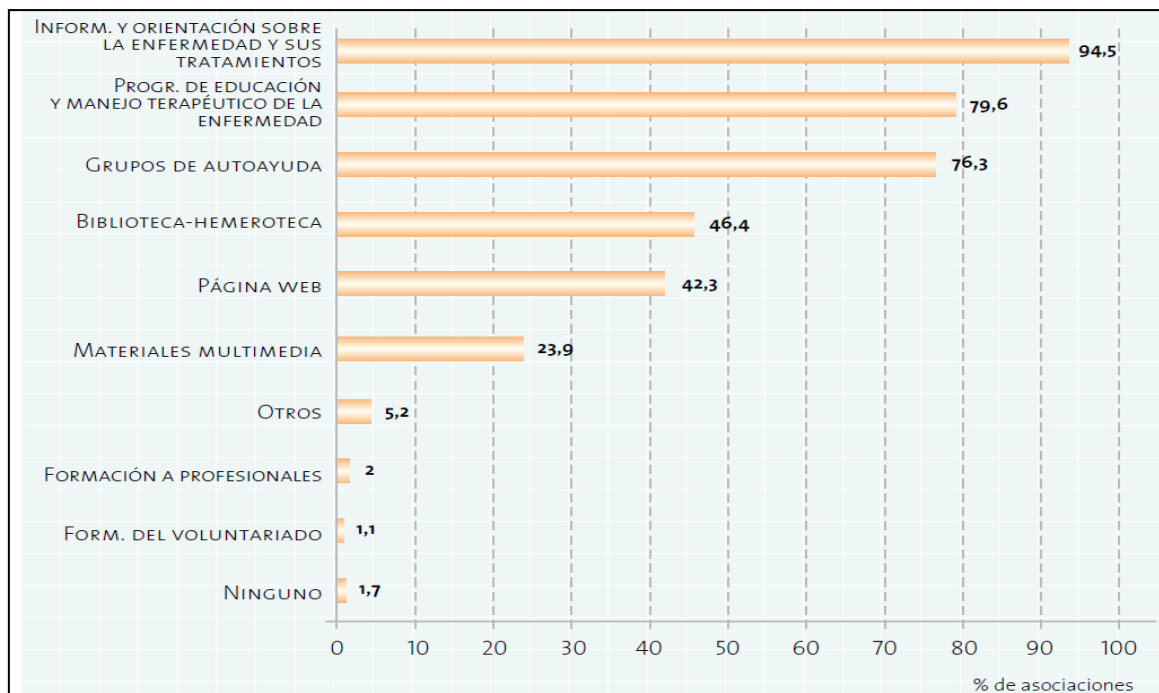
La totalidad de ellas cuenta con medios para orientar a enfermos y a sus familiares en torno a la enfermedad, las posibilidades de tratamientos o los usos de medicamentos.

La mayoría dispone de programas estructurados consistentes en charlas, seminarios o cursos para el manejo terapéutico de la enfermedad.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Los grupos de autoayuda permiten y facilitan la relación con otros enfermos y familiares siendo éstos habituales en las asociaciones participantes. En menor medida disponen de bibliotecas, página web de la asociación o materiales multimedia (ver Gráfico 8).

Gráfico 8. Servicios de Formación e información proporcionados por la asociación.



Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes

La mayoría de las asociaciones obtienen sus fuentes de financiación entre las cuotas propias, las subvenciones públicas y los aportes privados.

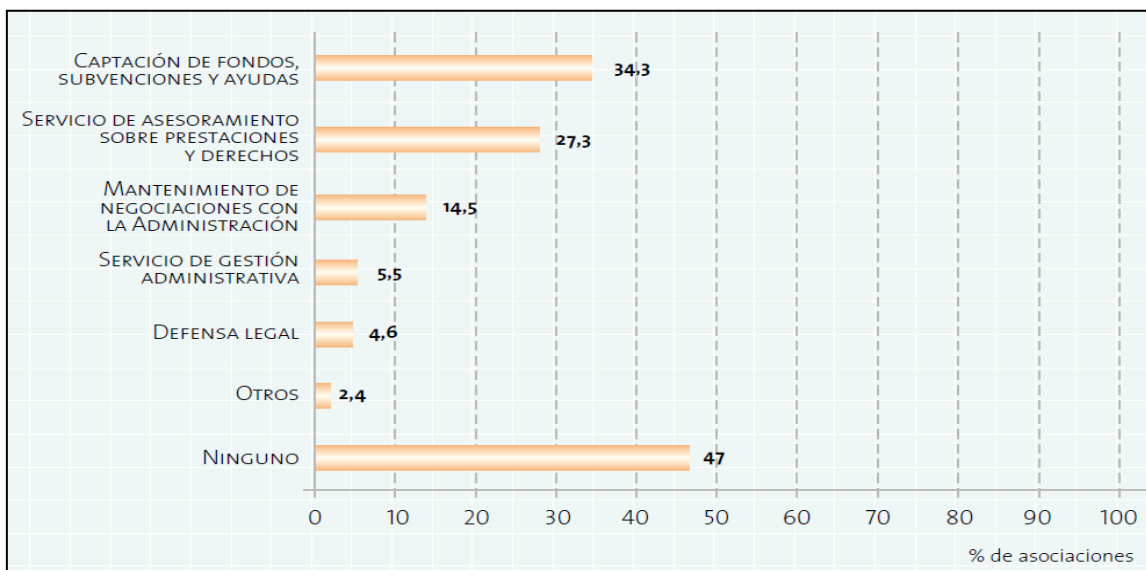
En el monto de la financiación, casi la mitad es pública (49%), un 36% propia de las cuotas de los asociados y tan sólo el 15% provienen de aportes privados.

Las labores de promoción de la investigación y formación científica son por su costo y complejidad, más difíciles de desarrollar.

Aun así, un 34% de las asociaciones en España organiza cursos, seminarios y simposios dirigidos a médicos y un 27% colabora con fundaciones en la promoción de la investigación científica o mantienen convenios con las universidades.

Muy pocas son las que pueden disponer de financiación para investigaciones concretas, ya sea a través de becas o de premios como se muestra en el Gráfico 9.

Gráfico 9. Recursos para Promoción de la Investigación y formación científica.



Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes.

La oferta de servicios sociales no es mayoritaria entre las asociaciones. Entre estos servicios se destacan la realización de actividades culturales, deportivas y de ocio para los enfermos; los servicios de asistencia a domicilio. También ofrecen algunas otras actividades tales como convenios con empresas para obtener descuentos o ventajas; servicio de acompañamiento o apoyo en hospitales, centros de día, residencias de acogida o pisos asistidos; servicios de asistencia para familias que se desplazan y otros como tele asistencia.

En cuanto a la comunicación, las asociaciones tienen participación mayor y directa en eventos como el "Día nacional de..." o "Semana de..." y en la distribución de materiales en inauguraciones, paneles, mesas, autobuses, u otros. También es común la distribución de materiales en lugares o fechas concretas y la organización de actividades como recogida de firmas, cuestaciones, loterías.

En menor medida se llevan a cabo actividades en colegios, como diálogos con profesores o educadores, testimonios de pacientes y en menor proporción aún en programas de captación del voluntariado (ver Gráfico 10).

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Gráfico 10. Actividades de divulgación.

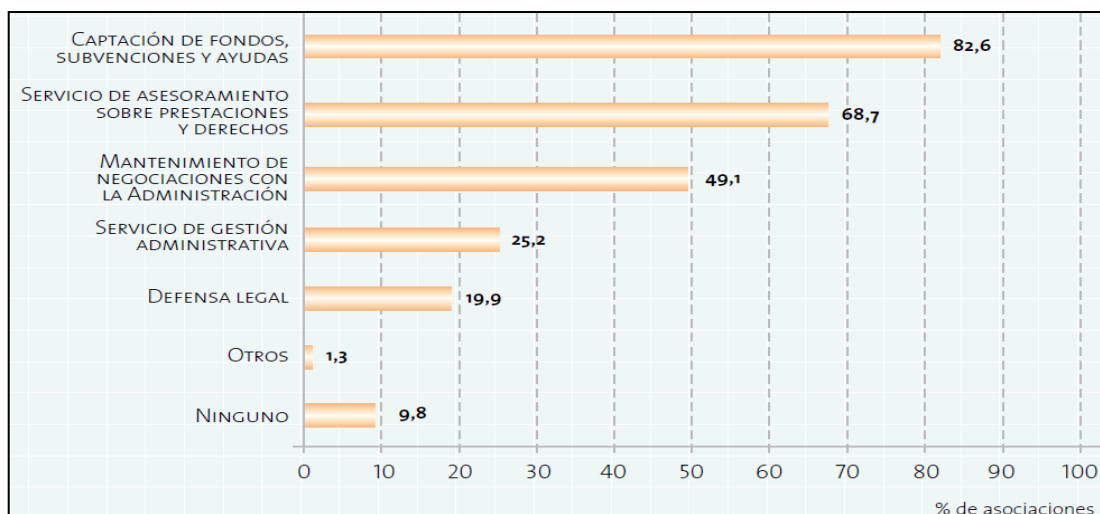


Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes.

Los recursos jurídicos y administrativos se centran en los procedimientos para captar fondos, subvenciones y ayudas de los organismos públicos o privados y en el asesoramiento a los asociados sobre trámites y prestaciones sociales. Este asesoramiento no siempre incluye gestión de bajas, pensiones u otros trámites administrativos, que ofrecen sólo algunas asociaciones. La defensa legal de sus asociados es una oferta mayoritaria en las asociaciones.

Casi la mitad de estas organizaciones mantienen negociaciones o reuniones con las administraciones sanitarias (ver Gráfico 11).

Gráfico 11. Recursos jurídicos y económicos ofrecidos por la asociación.

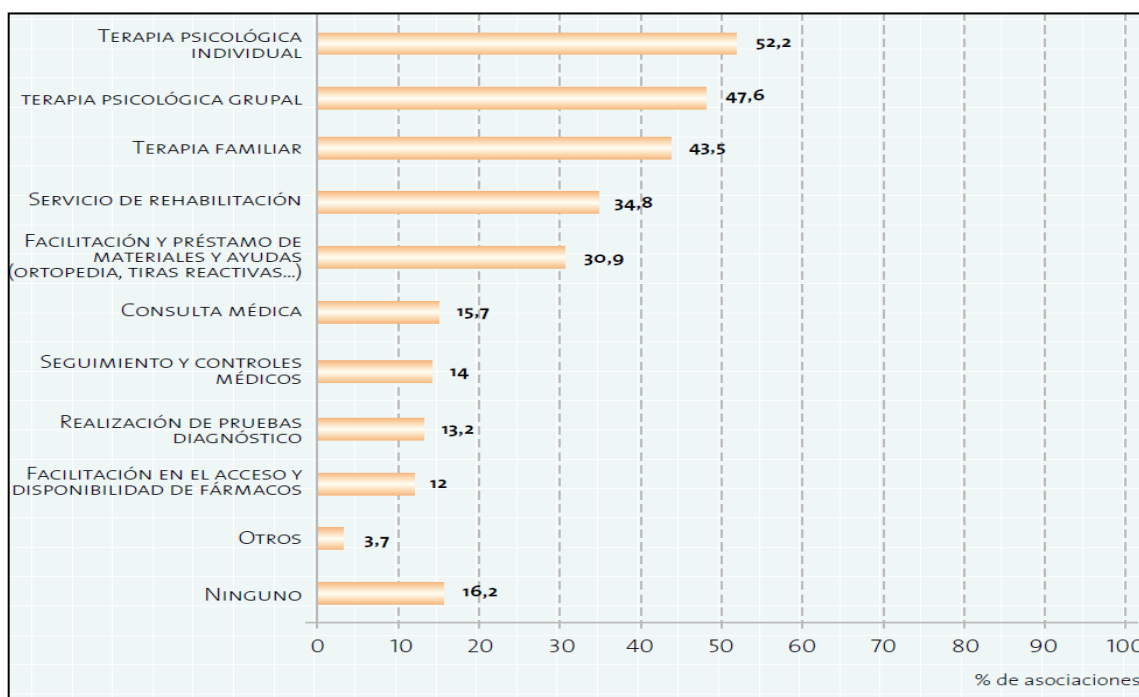


Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

La asistencia psicológica, ya sea individual, grupal o familiar es ofrecida por las asociaciones. Un 34,8% dispone de servicios de rehabilitación en el propio centro o mediante convenios, y un 30,9% facilita o presta materiales y ayudas técnicas tales como ortopedia, tiras reactivas, aparatos. En menor medida se dispone de consulta médica propiamente dicha, de realización de pruebas diagnósticas o de facilitación de medicamentos (Gráfico12).

Gráfico 12. Recursos terapéuticos ofrecidos por las asociaciones.



Fuente: Fundación Farmaindustria. El paciente en España. Mapa nacional de las asociaciones de pacientes.

El papel de las asociaciones de pacientes es importante por:

- Colaborar con programas de investigación de universidades que se realizan en un ámbito sanitario.
- Buscar contactos con fundaciones o sociedades científicas, en las que existen puntos comunes o de encuentro en la lucha contra la enfermedad.
- Lograr abrir nuevas vías en materia de investigación llenando el vacío existente entre la investigación pública y la investigación comercial, esta última limitada a proyectos rentables que justifiquen la inversión privada.
- Figurar entre los grupos más empoderados en el sector sanitario como consecuencia de sus esfuerzos y acciones para la mejora asistencial.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Su participación en el área político-gubernamental.
- El apoyo directo a las personas que padecen la enfermedad.
- El trabajo que realizan para mejorar la situación de la comunidad de pacientes que sufren una enfermedad rara.
- El trabajo que realizan para mejorar la situación de las próximas generaciones.

Algunas asociaciones ya cuentan con una Fundación Científica, desde la que se apoya la investigación, aportando becas-contrato para que los investigadores puedan seguir desarrollando su trabajo. Sin embargo, para la mayoría de las asociaciones este es un área todavía nueva para ellas, que se debe abordar.

En gran parte, la investigación se realiza desde la industria, es entonces preciso compaginar los intereses de la industria con los intereses de los pacientes.

Las organizaciones de pacientes desempeñan un papel activo y práctico en la determinación de políticas y proyectos de investigación de enfermedades raras.

Existen más de 1.700 organizaciones de pacientes con enfermedades raras en Europa (Comisión Europea, 2008).

Muchas de ellas han creado alianzas nacionales de enfermedades raras, o se han afiliado a una organización coordinadora específica por enfermedad y/o a una consagrada a enfermedades raras como EURORDIS que posibilita un diálogo directo entre la Comisión Europea, otros interesados y la comunidad de pacientes de enfermedades raras.

5.3.6. La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS)

Es una alianza no gubernamental de organizaciones de pacientes de enfermedades raras dirigida por pacientes. Representa a 631 organizaciones en 58 países cuya misión es construir una fuerte comunidad pan-europea de organizaciones de pacientes y personas que viven con enfermedades raras. Según sus propias declaraciones, EURORDIS da cobertura a más de 4.000 enfermedades.

La Figura 7 a continuación muestra en el mapa las asociaciones miembros que la integran en el mundo y su número según la región.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Figura 7. Mapa de los miembros de EURORDIS.



Fuente: Portal de EURORDIS. Disponible en: <http://batchgeo.com/map/b0784063544108a2b78708138d777554>

En el sitio www.eurordis.org, se puede encontrar el listado de sus miembros, calidad de membresía, país de origen, nombre de la organización y la información de su sitio en la web.

En el año 2012 y, conforme a la publicación del balance sus ingresos provenían en un 37% de las organizaciones de pacientes y voluntarios; un 25% de empresas del sector salud; un 23% de la Comunidad Europea; 7% ganancias originadas por eventos; 4% a través de fundaciones y otras organizaciones sin fines de lucro; otras empresas aportaban un 2%; las Autoridades Nacionales contribuyeron con 1% y finalmente un 1% de otro rubro denominado como varios.

5.3.7. El Consejo de Alianzas Nacionales (CNA)

Es un grupo creado por EURORDIS, que permite a los representantes nacionales trabajar juntos en acciones europeas comunes.

Mediante la colaboración a nivel europeo y las redes en EURORDIS, las alianzas nacionales proporcionan una plataforma para la comunicación y pueden compartir información y experiencias, comparar buenas prácticas y desarrollarlas y lograr resultados mediante acciones comunes.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Las actuales colaboraciones se centran en la divulgación del Día de las Enfermedades Raras siendo este el último día de febrero y especialmente en el EUROPLAN¹²⁴.

El Europlan se inició en abril de 2008 con el objeto de proporcionar a los Estados miembros de la UE las recomendaciones y las herramientas para el desarrollo de un plan propio, estratégico para las enfermedades raras.

5.3.8. Las alianzas nacionales.

Sirven para reunir a un gran número de organizaciones de enfermedades raras en un país en particular. Incluyen a organizaciones grandes, a organizaciones pequeñas, a organizaciones profesionales y sirven de enlace con cuerpos gubernamentales, organizaciones científicas y médicas en materia de enfermedades raras.

Existen en muchos países europeos, pero no en todos.

Las características y actividades de cada alianza varían de un país a otro.

A continuación se detallan las Alianzas Nacionales en los distintos países de la CE.

Cuadro 5. Alianzas Nacionales de Enfermedades Raras en Europa.

<p>Austria Pro Rare Austria prorare-austria.org</p> <p>Bulgaria National Alliance of People with Rare Diseases (NAPRD) rare-bg.com</p> <p>Chipre Cyprus Alliance for Rare Disorders (CARD) www.rijetke-bolesti.hr</p> <p>Dinamarca Rare Disorders Denmark Sjældne Diagnoser www.raredisorders.dk</p> <p>Francia Alliance Maladies Rares French Rare Diseases Alliance www.alliance-maladies-rares.org</p> <p>Italia Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO)</p>	<p>Bélgica Rare Disease Organisation Belgium (RaDiOrg Belgium) www.radiorg.be</p> <p>Croacia Hrvatska Udruga Bolesnika S Rijetkim Bolestima (The Croatian Society Of Patients With Rare Diseases) www.rijetke-bolesti.hr</p> <p>República Checa Czech National Association for Rare Diseases http://vzacna-onemocneni.cz/</p> <p>Finlandia HARSO-Rare Disease Alliance Finland</p> <p>Grecia Greek Alliance for Rare Disease (PESPA) www.pespa.gr</p> <p>Alemania Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)</p>
--	--

¹²⁴ Se encuentra disponible en: http://www.europlanproject.eu/_newsite_986989/index.html

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

<p>Italian Federation for Rare Diseases www.uniamo.org</p> <p>Países Bajos VSOP - Umbrella organisation of parent and patient organisations for genetic, congenital and rare disorders www.vsop.nl</p> <p>Reino Unido Genetic Alliance UK www.geneticalliance.org.uk Rare Diseases UK <i>Associate Member</i> www.raredisease.org.uk</p>	<p>German National Alliance for Chronic Rare Diseases www.achse-online.de</p> <p>Hungría Hungarian Federation of People with Rare and Congenital Diseases- Rare Diseases Hungary HUFERDIS www.rirosz.hu</p> <p>Eslovaquia Slovak Alliance of Rare Diseases http://www.sazch.sk/</p>
<p>Portugal Aliança Portuguesa de Associações das Doenças Raras aliancadoencasraras.org Federação Portuguesa de Doenças Raras (FEDRA) www.fedra.pt</p> <p>Rumania Romanian National Alliance for Rare Diseases (RONARD) bolirareromania.ro</p> <p>España Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) Spanish Rare Disease Federation www.enfermedades-raras.org</p> <p>Suecia Sällsynta diagnoser - Rare Diseases Sweden formerly known as The Swedish Association of Rare Disorders www.sallsyntadiagnoser.se</p> <p>Suiza Proraris www.proraris.ch</p>	<p>Luxemburgo Association Luxembourgeoise d'aide pour les personnes Atteintes de maladies Neuro-Musculaires et de maladies rares (ALAN asbl) Luxembourg Association for Neuromuscular and Rare Diseases www.alan.lu</p> <p>Polonia Polish National Forum on the Treatment of Orphan Diseases - ORPHAN www.rzadkiechoroby.pl</p> <p>Federación Rusa National Association of Patients with Rare Diseases "GENETICA" www.nacgenetic.ru Russian Patient Union – Rare Diseases Working Group rare-diseases.ru</p> <p>Irlanda Genetic and Rare Disorders Organisation (GRDO) www.grdo.ie</p>

Fuente: <http://www.eurordis.org/es/content/alianzas-nacionales-de-enfermedades-raras-0>

El Cuadro 6, muestra las alianzas nacionales fuera de Europa trabajando en EURORDIS.

Cuadro 6. Alianzas Nacionales de Enfermedades Raras fuera de Europa.

<p>Canadá Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) www.raredisorders.ca</p>
<p>Malasia Malaysian Rare Disorder Society (MRDS) www.mrds.org.my</p>
<p>Nueva Zelanda New Zealand Organisation for Rare Disorders (NZORD) www.nzord.org.nz</p>
<p>Estados Unidos de América National Organization for Rare Disorders, Inc. (NORD) www.rarediseases.org</p>
<p>Taiwan Taiwan Foundation for Rare Disorders (TFRD) www.tfrd.org.tw</p>

Fuente: <http://www.eurordis.org/es/content/alianzas-nacionales-de-enfermedades-raras-0>

Las Alianzas Nacionales, representan a diversos tipos de enfermedades raras. Cuando se trata de temas comunes, las alianzas son más fuertes que un grupo de pacientes de una enfermedad: representan así a un mayor número de pacientes y hablan con una sola voz.

Las ventajas se muestran en el Cuadro 7 a continuación.

Cuadro 7. Ventajas de generar una Alianza Nacional.

-
- Defensa a Nivel Nacional de todos los pacientes de enfermedades raras siendo un poderoso actor que los gobiernos tendrían que tomar en cuenta.
-
- Se les escucha mejor como una voz única y más fuerte por su mayor representatividad.
-
- Participación en el proceso de toma de decisiones y en el desarrollo de políticas específicas.
-
- Mayor influencia política, mayor influencia sobre autoridades reguladoras y reconocimiento social para los pacientes y sus familias.
-
- Federar a organizaciones de pacientes a nivel nacional.
-
- Compartir experiencias información y mejores prácticas.
-
- Difundir el conocimiento y aumentar la sensibilización de las enfermedades raras.
-

Fuente: Elaboración propia en base a información de EURORDIS.

5.3.9. Consejo de Federaciones Europeas de Enfermedades Raras (CFE)

El CFE, facilita una plataforma para el intercambio de experiencias e información a través de federaciones que trabajan para distintas enfermedades o grupos de enfermedades. Es un enlace entre EURORDIS y los miembros de las Federaciones.

Busca sinergias para ayudar al empoderamiento de los miembros. Desde el Consejo de Federaciones, cada federación europea es invitada a participar en:

- La puesta en marcha del día de las enfermedades raras.
- El proyecto Rare! Together el cual se puso en marcha en 2008 por iniciativa de EURORDIS, con el apoyo de la Fundación Medtronic¹²⁵ y la DG Sanco¹²⁶ mediante la subvención OPERA, para respaldar el desarrollo de la creación de nuevas federaciones de enfermedades raras.

El proyecto también está desarrollando una base de conocimiento, útil para todas las redes y federaciones.

- Promocionar y colaborar con las Redes Europeas de Referencia de Centros Especializados para Enfermedades Raras.
- Promover y colaborar con proyectos de investigación europeos.

5.3.10. Federación Europea.

Es una red de organizaciones nacionales de pacientes de una enfermedad específica.

Las federaciones europeas trabajan para:

- Facilitar el contacto entre personas de distintos países, con diferencias culturales pero que padecen la misma enfermedad.

¹²⁵ La Fundación Medtronic fue fundada en 1978, es una organización filantrópica cuya misión es ampliar el acceso a la atención médica a los pacientes marginados en el mundo que padecen una enfermedad crónica. Constituye el canal principal para el programa de becas o "grants".

¹²⁶ La Dirección General de Salud y Protección al Consumidor actúa en el área de la salud pública, la seguridad alimentaria y la protección al consumidor. En el área de la salud pública el programa tiene un presupuesto de 321 500 000 EUR para el período del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013. Este programa complementa las políticas nacionales y los objetivos son: Mejorar la seguridad sanitaria de los ciudadanos, Promover la salud para aumentar la prosperidad y la solidaridad, Generar y difundir conocimientos sobre la salud. Los mecanismos de financiación son: Subvención de Proyectos, Subvenciones de Funcionamiento "Operating Grant", Joint Actions, Conferencias y Licitaciones "Call for tenders". La Agencia Ejecutiva para el programa de salud pública (Executive Agency for Health and Consumers) es la encargada de la gestión de la acción comunitaria en el ámbito de la salud pública. La Oficina de Proyectos Europeos actúa como Punto Nacional Focal (NFP) del Programa de Salud Pública.

- Recoger y publicar información sobre una enfermedad específica a nivel internacional.
- Recoger datos tales como direcciones, información sobre distintas estructuras o procedimientos de organizaciones nacionales.
- Crear una página web de referencia o consulta.
- Crear redes con los profesionales médicos. Las redes de pacientes son capaces de aumentar la cooperación de grupos de profesionales cuando no están acostumbrados a trabajar juntos.
- Desarrollar proyectos comunes como intercambios juveniles, campamentos de verano, talleres, reuniones y conferencias.
- Crear normas comunes para la atención, rehabilitación y tratamientos.
- Generar centros especializados, tanto a nivel nacional como europeo tales como Redes de Centros especializados.
- Representar políticamente los intereses comunes a nivel europeo e internacional.
- Promover la investigación sobre todos los aspectos de la enfermedad
- Transferir conocimientos, equipamiento, acceso al tratamiento y ayuda a las personas con enfermedades raras en países poco desarrollados
- Ayudar a pequeños grupos nacionales a crear una organización.
- Intercambiar directrices para ciertos procedimientos.
- Colaborar con la Agencia Europea de Medicamentos, que solo implica a las federaciones europeas.

5.3.11. Las Alianzas Internacionales y las asociaciones de pacientes: Consortio Internacional de Investigación sobre Enfermedades Raras, IRDIRC.

Fue lanzado en abril de 2011 como un proyecto conjunto de la Comisión Europea y los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos. Posteriormente se fueron adhiriendo otros países entre los que se encuentra Canadá y Japón.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Es un ambicioso esfuerzo internacional para combinar recursos y armonizar políticas dirigidas a promover la investigación en ese campo.

El objetivo del consorcio es reunir a organismos de reglamentación, investigadores, representantes de grupos de pacientes, integrantes de la industria biofarmacéutica y profesionales sanitarios.

Entre las metas públicamente declaradas el consorcio se ha propuesto para el año 2020, generar 200 nuevos tratamientos para enfermedades raras y desarrollar los instrumentos diagnósticos para la mayoría de ellas.

Para ello han destinado 10 millones de dólares y han invitado a participar dentro de las asociaciones de pacientes a NORD y a Genetic Alliance ambas de Estados Unidos, y a EURORDIS de Europa.

Hasta el momento han llegado a 105 tratamientos como se muestra en la Figura 8 a continuación.

Figura 8. Nuevas terapias. Indicador de nuevos tratamientos autorizados.



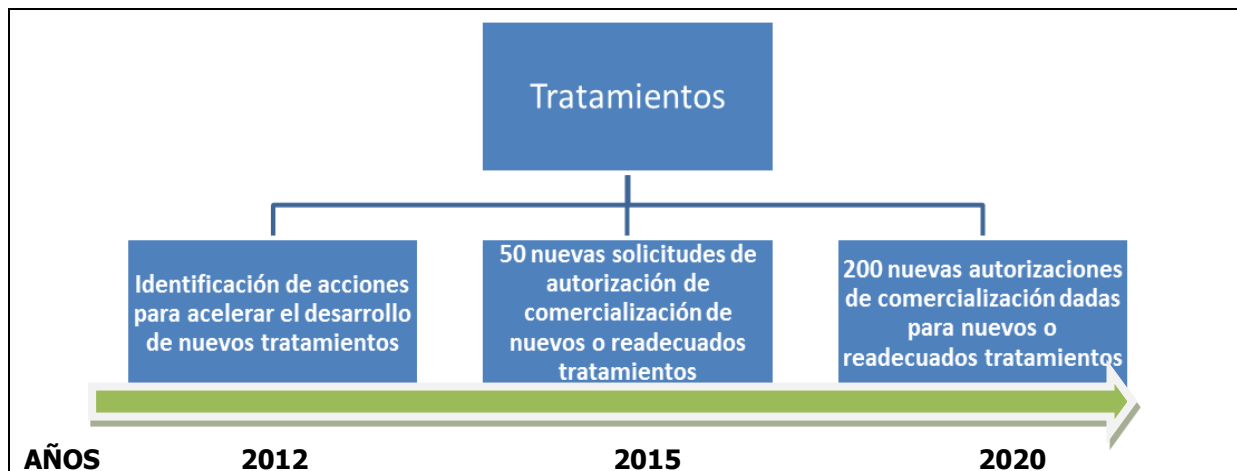
Fuente: IRDiRC. Disponible en <http://www.irdirc.org/>. Acceso al 3 de marzo de 2014.

Una serie de grandes retos se están abordando mediante acciones de colaboración para alcanzar estos objetivos tales como:

- Establecer y proporcionar acceso a los datos y muestras armonizadas.
- Llevar a cabo la caracterización molecular y clínica de las enfermedades raras.
- Impulsar la investigación traslacional, la investigación preclínica y la clínica.
- Racionalizar los procedimientos éticos y reglamentarios.

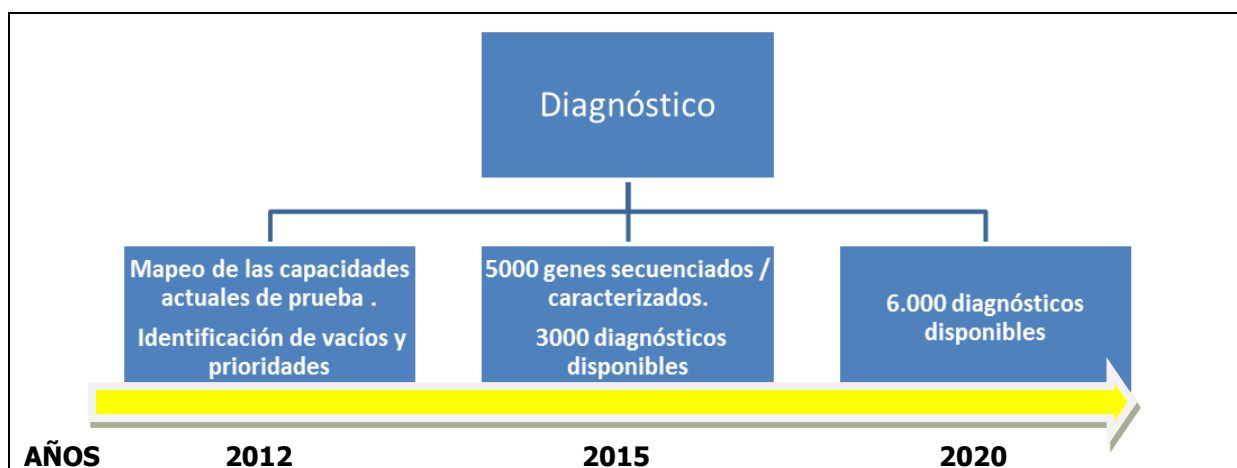
El IRDiRC se fijó una serie de metas progresivas y sucesivas para alcanzar los objetivos en el año 2020. Las Figuras 9 y 10 a continuación, muestran el diagrama para llegar a los mismos.

Figura 9. Diagrama 200 nuevos tratamientos para el 2020.



Fuente: Elaboración propia en base a Objetivos Picture. Disponible en <http://www.irdirc.org>

Figura 10. Diagrama para el logro del desarrollo de instrumentos diagnósticos para la mayoría de las enfermedades raras para el 2020.



Fuente: Elaboración propia en base a Objetivos Picture. Disponible en <http://www.irdirc.org>

IRDIRC tiene la intención de controlar el progreso hacia estos objetivos a través de un conjunto de indicadores directos e indirectos.

Los indicadores directos son los indicadores de procesos que dependen exclusivamente de los esfuerzos de investigación dentro de la IRDiRC. Estos son:

1. El número de proyectos de investigación que se financian cada año por los organismos de financiación IRDiRC.
2. El presupuesto total asignado a estos proyectos.
3. La distribución de los tipos de proyectos financiados por los miembros del consorcio.

4. El número de enfermedades raras cubiertos por los proyectos en curso.

Estos indicadores serán generados con datos de la base de Orphanet. No están disponibles todavía (a marzo de 2014).

Los indicadores indirectos son los indicadores de resultados que no dependen exclusivamente de las iniciativas tomadas por el IRDiRC sino por otras partes también interesadas. Estos son:

1. El número de nuevos medicamentos. Representa el número acumulado de los medicamentos con una designación y la comercialización de aprobación huérfano para el tratamiento de una enfermedad poco frecuente en Estados Unidos y / o Europa. Se calcula a partir de la información disponible en los sitios web de la EMA y la FDA.

Un mismo medicamento aprobado tanto en EE.UU. y en Europa sólo se cuenta una vez. Un mismo medicamento se cuenta una vez por cada indicación que ha recibido una aprobación de comercialización. Toda droga al perder designación de medicamento huérfano o al perder la aprobación de comercialización para una indicación será retirado de la cuenta.

El indicador se actualiza mensualmente.

2. El número de enfermedades raras para las que no existe una prueba genética disponible en un entorno clínico, ya sea en los EE.UU., Canadá, Europa o Australia. Datos a marzo de 2014 no disponibles.
3. El número de nuevos genes identificados como el origen de las enfermedades raras. Indicador no disponible en marzo de 2014.
4. El número de registros de pacientes en el campo de las enfermedades raras. El Indicador no disponible en marzo de 2014.

Para los indicadores indirectos 3 y 4, los datos se tomarán de Orphanet sobre una base mensual.

A continuación en el Cuadro 8 se listan las organizaciones miembros de IRDiRC.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuadro 8. Miembros de IRDiRC. País de origen.

País	Organización
Australia	Western Australian Department of Health
Canadá	Canadian Institutes for Health Research
Canadá	Genoma Canada
China	BGI
China	Chinese Rare Disease Research Consortium
Europa	E-RARE 2 Consortium
Europa	European Commission
Finlandia	Academy of Finland
Francia	Agence National de la Recherche, ANR
Francia	French Foundation for Rare Diseases
Francia	French Muscular Dystrophy Association, AFM
Francia	Lysogene
Alemania	Federal Ministry of Education and Research
Georgia	Children's New Hospitals Management Group
Italia	Istituto Superiore de Sanita
Italia	Téléthon Foundation
Corea	Korea National Institute of Health
Países Bajos	Prosensa
Países Bajos	The Netherlands Organisation for Health Research and Development
España	National Institute of Health Carlos III
Reino Unido	National Institute for Health Research
USA	Food and Drug Administration, Office of Orphan Products Development (FDA)
USA	Genzyme
USA	National Cancer Institute (NIH)
USA	National Eye Institute (NIH)
USA	National Human Genome Research Institute (NIH)
USA	National Center for Advancing Translational Sciences (NIH)
USA	National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIH)
USA	National Institute of Child Health and Human Development (NIH)
USA	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH)
USA	Office of Rare Diseases (NIH)
USA	Sanford Research
USA	Shire
USA	NKT Therapeutics
USA	PTC Therapeutics
Europa	European Organisation for Rare Diseases, EURORDIS
USA	Genetic Alliance
USA	National Organization for Rare Disorders, NORD

Fuente: IRDiRC. Disponible en <http://www.irdirc.org/>. Acceso al 3 de marzo de 2014.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

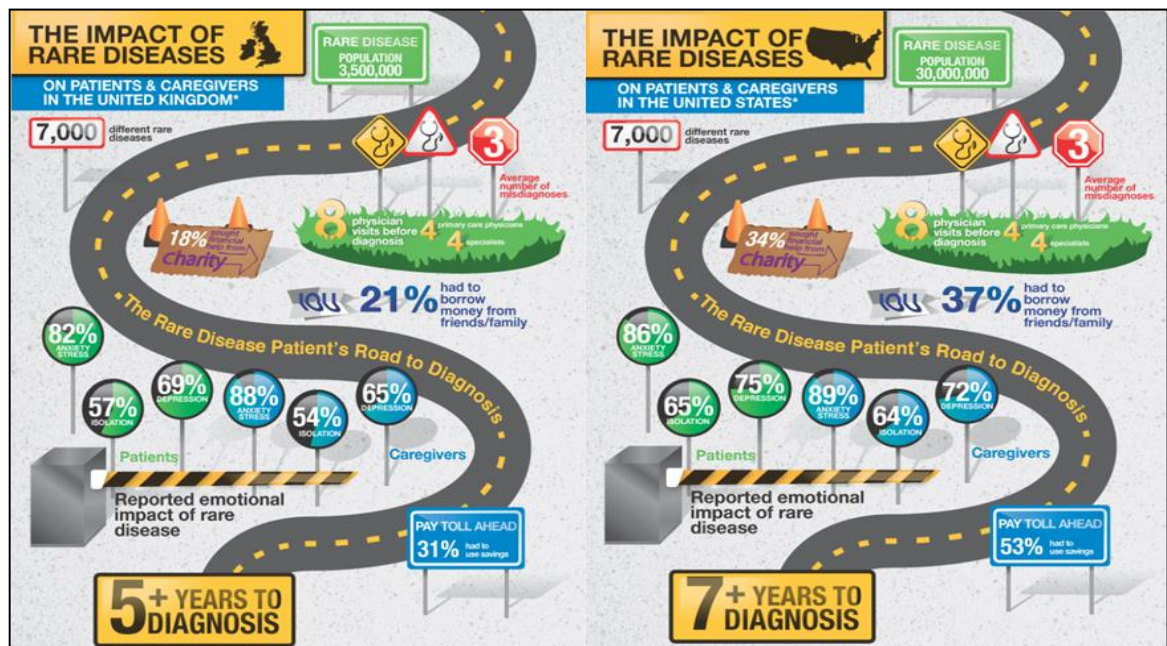
"Las enfermedades presentan un problema médico nuevo: la necesidad de aprender a descubrir y reconocer la excepción, de progresar en el conocimiento de la enfermedad, de compartir información y experiencia y de organizar redes apoyadas por centros de referencia".

Ministerio de Salud y Protección Social. República Francesa.

5.4. Las Redes

La empresa Shire¹²⁷ en colaboración con un grupo mundial de expertos; defensores de los pacientes; médicos y expertos en política en el campo de las enfermedades raras, realizó una encuesta de investigación en Estados Unidos y en Reino Unido para determinar el impacto económico y el impacto en la salud psico-social de las EPF en los pacientes y en la comunidad médica. Los hallazgos de la encuesta fueron resumidos en unas infografías las cuales se reproducen en la Figura 11, a continuación.

Figura 11. El Impacto de las enfermedades raras en Reino Unido y Estados Unidos.



Fuente: Reproducciones disponibles en <http://shire-hgt.isebox.net/survey/shire-launches-report-that-quantifies-the-health-psycho-social-and-economic-impact-of-rare-diseases/>

¹²⁷ Empresa dedicada a la investigación, el desarrollo y registro de nuevos productos que mejoren la calidad de vida de los pacientes que sufren de enfermedades raras.

Según Nicole Boice¹²⁸, el informe saca a la luz las barreras específicas que existen a la atención de calidad, particularmente los desafíos en conseguir un diagnóstico preciso, información adecuada y atención médica continua para los pacientes con enfermedades raras. Las principales conclusiones fueron publicadas en un informe en el que se cuantifica el impacto (Shire, 2013).

Conforme a esta situación, los principios y valores esenciales de universalidad, el acceso a una atención sanitaria de buena calidad; la equidad y la solidaridad¹²⁹, resultan de máxima importancia para los pacientes con enfermedades raras.

En junio de 2009 la Comisión Europea recomienda acciones en el ámbito de las enfermedades raras impulsando las iniciativas de colaboración,^{130,131} de inclusión de las asociaciones de pacientes y la creación de redes.

Promueve entre otras actividades, usar una definición común de enfermedad rara en la CE, lograr una codificación y trazabilidad en los sistemas de información sanitarios, contribuir a un inventario de enfermedades sobre la base de la red Orphanet y de otras redes además de la creación de registros y bases de datos.

Según Doménica Taruscio, directora del Centro Nacional para las Enfermedades Raras de Roma, esto es esencial para que los investigadores puedan contar con una base amplia de

¹²⁸ Fundadora y CEO de Global Genes. RARE Project

¹²⁹ Adoptados en las conclusiones del Consejo Europeo sobre los valores y principios comunes de los sistemas sanitarios de la UE, el 2 de junio de 2006.

¹³⁰ Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02). El capítulo VI, se refiere a la RESPONSABILIZACIÓN DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES y recomienda: Artículo 18 "consultar a los pacientes y a los representantes de los pacientes en relación con las medidas en el ámbito de las enfermedades raras y facilitar al paciente el acceso a información actualizada sobre las enfermedades raras"; Artículo 19 "fomentar las actividades de las organizaciones de pacientes, como sensibilización, desarrollo de capacidades y formación, intercambio de información y buenas prácticas, creación de redes e inclusión de los pacientes muy aislados".

¹³¹ Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02). Capítulo II. DEFINICIÓN, CODIFICACIÓN E INVENTARIO ADECUADOS DE LAS ENFERMEDADES RARAS. Artículo 2. "Utilizar, a efectos del trabajo de política de nivel comunitario, una definición común de enfermedad rara como una enfermedad que no afecta a más de 5 personas de cada 10 000". Artículo 3. "Tratar de garantizar que las enfermedades raras tengan una codificación y trazabilidad apropiadas en todos los sistemas de información sanitarios, para favorecer un reconocimiento adecuado de dichas enfermedades en los sistemas nacionales de asistencia sanitaria y de reembolso basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades dentro del respeto de los procedimientos nacionales". Artículo 4. "Contribuir activamente al desarrollo de un inventario dinámico de enfermedades raras de la UE, de fácil acceso, basado en la red Orphanet y otras redes existentes mencionadas en la Comunicación de la Comisión sobre las enfermedades raras". Artículo 5. "Considerar el apoyo a todos los niveles pertinentes, incluido el comunitario, por un lado, a las redes de información sobre enfermedades específicas y, por otro lado, con fines epidemiológicos, a los registros y bases de datos, teniendo presente la independencia de gestión".

población para la investigación epidemiológica y clínica aunque, reconoce los obstáculos que habrá que salvar, en particular la reglamentación de la misma UE sobre protección de datos personales, que permite la recolección y el intercambio de datos para propósitos legítimos (Organización Mundial de la Salud, 2012).

También afirma que *"la ausencia de una clasificación exhaustiva de enfermedades raras, un mandato general uniforme y ontologías comunes, dificulta el intercambio mundial de información, datos y muestras"*.

5.4.1. Orphanet.

Orphanet fue creada en 1997 por expertos en enfermedades raras y la abogada Ségolène Aymé¹³², con el objeto de establecer una base de datos de acceso gratuito sobre enfermedades raras y de medicamentos para tratarlas.

En el año 2000, Orphanet creó un portal de información sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos dirigido a todos los públicos. Su objetivo es contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras.

La infraestructura y las actividades de coordinación están financiadas de forma conjunta por el Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica (INSERM), el Ministerio de Sanidad Francés y la Comisión Europea. Algunos servicios están específicamente financiados por otros socios. En cuanto a las actividades nacionales, las mismas están financiadas por instituciones nacionales y/o específicas.

Orphanet está formado por un consorcio de alrededor de 40 países, coordinado por el equipo francés del INSERM quien es responsable de la infraestructura, de las herramientas de gestión, del control de calidad, del listado de enfermedades raras, de las clasificaciones y de producir la enciclopedia. Asimismo, está dirigido por diferentes comités:

A nivel europeo:

El Consejo de Administración, compuesto por los coordinadores de los países miembros.

Este consejo identifica las oportunidades de financiación y guía el proyecto.

¹³² Investigadora, Responsable de la Plataforma Tecnológica, Coordinadora de Red de Investigación en Orphanet.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

El Comité Directivo, compuesto por representantes de las agencias y de los organismos que financian los servicios centrales, es quien garantiza que el contenido de Orphanet refleje la política, estrategia o plan a nivel nacional en el campo de las enfermedades raras.

El Consejo de Administración y el Comité Directivo están presididos por el Director del Departamento Inserm-Orphanet.

El Consejo Consultivo Internacional, compuesto por expertos propuestos por el Consejo de Administración y designados por el Comité Directivo.

Los miembros del consejo son los encargados de asesorar al Comité Directivo con respecto a la estrategia general de un proyecto.

A nivel nacional:

El Consejo Consultivo Nacional está compuesto por miembros designados por las instituciones legitimadas correspondientes a nivel nacional.

Los miembros del consejo contribuyen con su conocimiento a nivel nacional.

Los equipos nacionales se encargan de recopilar la información relacionada con las consultas especializadas, laboratorios médicos, investigación en curso y asociaciones de pacientes en su país.

Los equipos nacionales también son responsables de las traducciones en su propia lengua. Todos los equipos de Orphanet trabajan según los procedimientos operativos estándar a efectos de unificar criterios.

Orphanet, actualmente está coordinando el Grupo Consultivo Temático sobre Enfermedades Raras de la Organización Mundial de la Salud, a cargo de la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, además de brindar otros servicios.

Servicios de Orphanet

El portal ofrece servicios tales como:

- Inventario, clasificación y enciclopedia de enfermedades raras, con los genes implicados. Las enfermedades y los genes se referencian de forma cruzada.
- Un listado de medicamentos huérfanos al cual se puede acceder por distintos motores de búsqueda:
 - a) a través del nombre del principio activo,

- b) por nombre comercial,
 - c) por nombre de la enfermedad,
 - d) por categoría ATC;
 - e) por patrocinador y
 - f) por titular de la autorización de comercialización.
- Herramientas de ayuda al diagnóstico las cuales permiten obtener información sobre una enfermedad determinada mediante el criterio de búsqueda por signos clínicos y síntomas asociados, utilizando un vocabulario específico (tesauro) organizado según sean los órganos y sistemas corporales afectados.
 - Recomendaciones y directrices o guías para la atención médica de emergencia y la anestesia.
 - Estas, son artículos escritos por profesionales y sometidos a revisión por pares. Pretenden guiar a los profesionales en situaciones de emergencia. No están disponibles para todas las enfermedades raras.
 - Un directorio de profesionales e instituciones que permite restringir la búsqueda a un área específica escogiendo un país de entre la lista e introduciendo el nombre de una ciudad.
 - Un directorio de laboratorios clínicos que ofrecen test diagnósticos para enfermedades raras. Los laboratorios clínicos listados ofrecen pruebas diagnósticas para una enfermedad o un grupo de enfermedades raras, o realizan pruebas genéticas independientemente de la prevalencia de la enfermedad.

Los responsables de las actividades diagnósticas son quienes solicitan la inclusión de las actividades de su laboratorio. La solicitud y la información proporcionada son supervisadas por el coordinador nacional de Orphanet quien las revisa y valida. Particularmente la revisión es realizada por Eurogentest¹³³ y por expertos en el campo.

Se puede acceder a través de una búsqueda simple, por el nombre de una enfermedad o por el nombre o símbolo de un gen. Se puede especificar el país y el programa de gestión

¹³³ EuroGentest es un proyecto financiado por la Comisión Europea para armonizar el proceso de las pruebas genéticas, desde el muestreo hasta el asesoramiento, en toda Europa. El objetivo es garantizar que todos los aspectos de las pruebas genéticas son de alta calidad proporcionando así resultados precisos y fiables para el beneficio de los pacientes.

de calidad exigidos al laboratorio, es decir si se trata de un laboratorio acreditado¹³⁴ o un laboratorio EQA¹³⁵ con certificación externa.

También la búsqueda puede realizarse restringiendo a una ciudad específica, a un laboratorio¹³⁶ o a un profesional.

- Un directorio de recursos especializados que ofrece información sobre proyectos de investigación en curso y ensayos clínicos.

Los proyectos de investigación registrados en Orphanet son aquellos que cuentan con una subvención respaldada por una institución oficial de investigación en el ámbito nacional o europeo, o bien por una ONG que ha superado el proceso de revisión por pares.

El acceso es a través de la búsqueda por nombre de enfermedad, gen o símbolo génico¹³⁷ y permite restringir la búsqueda a un país específico.

Otras opciones de búsqueda son por tipo de investigación, por institución o laboratorio, por profesional, por entidad financiadora o por tipo de colaboración.

- Un directorio con información sobre registros de pacientes, bases de datos y bio bancos. Estos se localizan en Europa y los países de su entorno y colaboran con la comunidad investigadora.

¹³⁴ La acreditación es un procedimiento a través del cual un organismo oficial reconoce formalmente que una persona o grupo es competente para realizar actividades específicas. Los estándares de acreditación relacionados con los laboratorios clínicos (por ejemplo, ISO15189) ponen énfasis en tener un sistema de control de calidad eficaz y en la necesidad de un ciclo continuo de mejora de la calidad como punto central en toda política de toma de decisiones.

¹³⁵ La EQA, Entidad de Certificación Internacional de Sistemas de Calidad, determina en si la aptitud del laboratorio, evalúa un grupo de reactivos y técnicas por una fuente externa y los resultados de los exámenes de laboratorio se comparan con los de un laboratorio de referencia" (OMS). Esto permite al laboratorio comparar su funcionamiento para una prueba individual o una técnica frente a la de otros laboratorios.

¹³⁶ Da acceso a una lista de laboratorios especializados a través de una búsqueda por nombre de laboratorio, institución o por número EUGT, Código Identificador Único Atribuido por Orphanet a todos los laboratorios registrados.

¹³⁷ Cada enfermedad se describe por su nombre, posibles sinónimos y palabras clave relevantes. Cada gen está descrito por su nombre en inglés e incluye sus símbolos. Las enfermedades y los genes están referenciados de forma cruzada. Cada enfermedad también se define por el número/os OMIM, código/s ICD y por su número Orpha. El OMIM es la base de datos de fenotipos y genes mendelianos creada por el Dr. McKusick. El ICD-10 hace referencia a la décima clasificación internacional de las enfermedades establecida por la Organización Mundial de la Salud. El número Orpha hace referencia a la clasificación de enfermedades de Orphanet.

Algunos de estos recursos de investigación, se ofrecen a través de las Oficinas de Transferencia de Tecnología (OTT).

- Un directorio con información de plataformas tecnológicas¹³⁸.

Estas dan acceso a una lista de tecnologías y know-how de interés para los investigadores que trabajan en el campo de las enfermedades raras.

La información es proporcionada por los directores de plataformas tecnológicas o expertos en metodologías.

- Un directorio de recursos especializados que ofrece información sobre centros de expertos y redes.

Los centros expertos ofrecen un conocimiento específico para una enfermedad rara o un grupo de enfermedades raras. Se ajustan a los siguientes criterios: plataforma técnica adaptada, equipo multidisciplinar y experiencia en investigación clínica. El grado de especialización de cada centro varía de un país a otro dependiendo de su sistema nacional de salud y del tamaño del país.

Se listan dos tipos de centros expertos: los centros de asistencia médica y los centros de consejo genético¹³⁹.

Se especifica si los centros son pediátricos o tratan sólo a adultos. Cuando un centro experto¹⁴⁰ está reconocido oficialmente en su país, se especifica como centro de referencia. Sólo unos pocos países europeos cuentan con centros de referencia oficiales.

Las redes de centros expertos, son redes oficiales. Se ajustan a los siguientes criterios: están designadas a nivel nacional o regional, o están financiadas a nivel europeo, nacional o regional.

¹³⁸ A marzo de 2014 los países listados en la página con plataforma tecnológica son Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, España, Estados Unidos, Francia, Hungría, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Reino Unido y Suecia. El listado se encuentra disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_Technology.php?lng=ES#top_of_page

¹³⁹ La mayoría de las enfermedades raras son de origen genético.

¹⁴⁰ Para que un centro experto aparezca en la lista, los médicos deben solicitarlo. Para ello, deben proporcionar los datos que demuestren su experiencia particular. Las solicitudes son revisadas por los miembros del comité científico de Orphanet de cada país y de la especialidad médica correspondiente. Los datos son actualizados una vez al año.

Sólo las redes de centros expertos con miembros localizados en Europa o en países de su entorno aparecen en la lista y la información que se muestra se corresponde con la proporcionada por el coordinador de la red.

La búsqueda puede realizarse por nombre de la enfermedad o también por nombre de la red, por profesional, por institución o por entidad financiadora.

- Un directorio de asociaciones de pacientes en el ámbito de las enfermedades raras y en cada uno de los países del consorcio.

Se accede por nombre de la enfermedad o por orden alfabético o por nombre e la organización.

- Un boletín de noticias bimensual, Orpha News, que ofrece una visión general sobre la actualidad científica y política en el ámbito de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos.
- Informes periódicos sobre temas relevantes, sobre la actividad desarrollada y que pueden descargarse directamente de la web.
- Informes temáticos tales como Prevalencia de las Enfermedades Raras, Registros de enfermedades raras en Europa, informes de actividad y encuestas de satisfacción.

Orphanet: sus números

La tabla 4 resume en números datos de Orphanet. Respecto a medicamentos y sustancias huérfanas los datos a febrero de 2014 son los siguientes:

Para Europa

- 766 sustancias ligadas a 974 designaciones de medicamentos huérfanos en relación con 393 enfermedades.
- 156 autorizaciones europeas de comercialización de las cuales 68 ya tenía una designación de medicamento huérfano y 88 no tenían designación huérfana previa en relación con 182 enfermedades.

Para los Estados Unidos

- 386 sustancias ligadas a 445 designaciones de medicamentos huérfanos en relación con 306 enfermedades.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- 163 autorizaciones en US de comercialización después de la designación de medicamentos huérfanos vinculadas a 157 enfermedades.

Tabla 4. Resumen en números de los datos proporcionados por Orphanet

Datos	Número
Enfermedades	6.760
Enfermedades o Grupos de Enfermedades	9.264
Enfermedades con datos de prevalencia	4545
Enfermedades relacionadas al modo de herencia	4401
Enfermedades relacionadas con la edad de inicio	4404
Enfermedades clasificadas por signos clínicos	2773
Genes	3184 vinculados a 3178 enfermedades
Artículos para el público en general	131
Guías de emergencia:	151:
En francés	56
En italiano	25
En inglés	22
En español	22
En portugués	18
En polaco	7
En alemán	1
Enlaces externos con información sobre:	
Artículos de revisión	59
Revisiones de genética clínica	600
Guías de Buenas Prácticas	255
Guías para el testeo genético	100
Artículos para el público en general	33
Guías de Emergencia	22
Genes interconectados	3.154
Laboratorios médicos dedicados al diagnóstico	1.668
Pruebas de laboratorio para 3.491 enfermedades	35.602
Laboratorios de investigación	2.857
Proyectos de investigación sobre 1. 708 enfermedades	4.293
Ensayos clínicos para 566 enfermedades en 29 países	2.107
Registros de pacientes	650
Registros de mutación	614
Biobancos	129
Centros expertos	6.545
Profesionales referenciados en la base	19.544
Organizaciones de pacientes	2.557
Links con otros sitios para 2.983 enfermedades	5.183
Resúmenes	4.574
Publicaciones en PubMed referidas a	2.323 enfermedades
Países socios	37
Personas que visitan el sitio	7.836.101

Fuente: Elaboración propia en base a datos tomados de Orphanet, 2013 Op. cit.

Los 37 países en los que se recogen los datos son los siguientes:

Armenia, Austria, Bélgica, Bulgaria, Canadá, Croacia, Chipre, República Checa, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Letonia, Líbano, Lituania, Luxemburgo, Marruecos, los Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza, Túnez, Turquía, Reino Unido y Australia Occidental.

La recopilación de datos y las actualizaciones anuales son gestionadas por los equipos en los países si tienen financiación suficiente para dedicar a un profesional, o por el equipo de coordinación en nombre del equipo nacional.

En el año 2013, los países que gestionaron tanto la recogida de datos y actualizaciones a nivel país fueron: Austria, Bélgica, Canadá, Quebec, Croacia, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Lituania, Letonia, Marruecos, Países Bajos, Polonia, Portugal, España, Eslovaquia, Suecia, Suiza y el Reino Unido.

Inventario de genes

Los genes implicados en enfermedades raras se actualizan regularmente en función de las nuevas publicaciones científicas.

Están asociados en la base de datos con una o más enfermedades, a una o más pruebas genéticas, con los registros de mutación y / o proyectos de investigación.

Existen referidos a febrero de 2014, 3.184 genes en la base de Orphanet vinculados a 3.178 enfermedades de los cuales:

- 3.084 están referidos con UniProt KB¹⁴¹
- 3.101 están referidos con OMIM¹⁴²
- 3.099 están referidos con GenAtlas¹⁴³

¹⁴¹ La Base de Conocimiento UniProt (UniProtKB) es el eje central para la recopilación de información funcional sobre las proteínas, con anotación precisa, rica y coherente. Captura datos básicos obligatorios como la secuencia de aminoácidos, nombre o descripción de las proteínas, datos taxonómicos, de información de la cita y añade la mayor cantidad de información posible. Incluye ontologías ampliamente aceptadas, las clasificaciones, las referencias cruzadas y las indicaciones claras de la calidad de la anotación en forma de pruebas atribución de los datos experimentales y computacionales.

¹⁴² Online Mendelian Inheritance in Man o Herencia Mendeliana en el Hombre "*online*".

¹⁴³ Proporciona a la comunidad científica y médica internacional compendios científicos y clínicos sobre los genes y las enfermedades. Brinda información sobre la estructura, la expresión y función de los genes, mutaciones de genes y sus consecuencias sobre las enfermedades. Las ontologías utilizadas para la anotación se construyen

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- 3.154 están referidos con HGNC¹⁴⁴

La relación entre un gen y una enfermedad es calificada de acuerdo con el papel que desempeña el gen en la patogénesis de la enfermedad.

Los genes están definidos como causales; modificadores (tanto de la línea germinal o mutaciones somáticas); como factores de mayor susceptibilidad o pueden jugar un papel en el fenotipo (anomalías cromosómicas).

También se incluyen genes candidatos pero sólo cuando se ponen a prueba en un entorno clínico.

Estas anotaciones representan un servicio único de valor adicional para los investigadores.

El portal de Orphadata

Este portal de Orphanet, da acceso gratuito a la comunidad científica y brinda datos de alta calidad en relación con las enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

El conjunto de datos es una extracción parcial de los datos almacenados y también están disponibles en www.orpha.net sólo con fines de consulta.

Orphadata brinda los URLs de otras páginas web que ofrecen información específica sobre las enfermedades raras y un directorio de servicios especializados que proporciona información sobre los centros de expertos, laboratorios médicos, pruebas de diagnóstico, proyectos de investigación, ensayos clínicos, registros de pacientes, registros de mutación, biobancos y organizaciones de pacientes siempre en el ámbito de las enfermedades raras y en cada uno de los países de la red de Orphanet.

Se encuentran en seis idiomas: Inglés, francés, alemán, italiano, portugués y español e incluye:

- Un inventario de las enfermedades raras, con referencias cruzadas con OMIM, la ICD-10 y con los genes en HGNC, OMIM, UniProtKB y GenAtlas.

para permitir una clasificación en tres sub-bases de datos: genes, fenotipos y referencias seleccionadas. La información está editada en el centro de la Universidad Paris Descartes.

¹⁴⁴ El Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) aprueba un nombre único y significativo para todos los genes humanos conocidos y asigna una abreviatura (símbolo) para cada gen.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Una clasificación de las enfermedades poco frecuentes con base en las clasificaciones publicadas por expertos.
- Datos epidemiológicos extraídos de las literaturas referentes a las enfermedades raras en Europa tales como prevalencia, edad media de inicio, edad promedio de muerte.
- Una lista de los signos y síntomas asociados a cada enfermedad, con su frecuencia.
- Lista de signos y síntomas con referencias cruzadas con otras nomenclaturas: HPO (Human Phenotype Ontology u Ontología Fenotipo Humano), PhenoDB¹⁴⁵, LDDDB (London Medical Databases o Base de Datos Médicos de Londres) y SNOMED –CT¹⁴⁶.

Orphadata, proporciona acceso específico a la Industria y a la Academia, previa solicitud y después de la firma de un Acuerdo de Transferencia.

Los productos que pueden ser objeto de licencia incluyen un inventario de los medicamentos huérfanos en todas las etapas de desarrollo, desde la designación de huérfano por la EMA hasta la autorización de comercialización europea.

Orphanet, OMS y la clasificación internacional de enfermedades raras.

En el año 2007, la OMS inició el proceso de revisión de la décima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, a fin de adoptar la nueva y undécima versión en la Asamblea Mundial de la Salud de 2014.

La OMS designó a la presidencia del Grupo de Trabajo de la Unión Europea sobre Enfermedades Raras como presidencia del Grupo Consultivo Temático sobre Enfermedades Raras (RD-TAG).

Orphanet, actualmente está coordinando el RD-TAG y se encuentra en el proceso de preparación y revisión de las propuestas con el fin de incluir a las enfermedades raras en cada capítulo correspondiente de la ICD-11.

¹⁴⁵ Sitio web de funcionalidad para la recogida, almacenamiento y análisis de datos de fenotipo y genotipo

¹⁴⁶ Terminología multilingüe completa de atención médica clínica en el mundo. SNOMED- CT es propiedad de la Organización Internacional de Desarrollo de Estándares de Terminología de Salud (IHTSDO). SNOMED-CT mejora el registro de la información, facilita la comunicación y permite el acceso efectivo a información para apoyar las decisiones.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

En el año 2013, la versión beta de la ICD-11 fue dada a conocer.

Incluye más de 4.000 enfermedades raras y está disponible para consulta pública en el sitio web de la Organización Mundial de la Salud.¹⁴⁷

La versión final se espera para el año 2017.

Orphacod en los sistemas de información de salud.

A efectos de mejorar la trazabilidad de las enfermedades poco comunes en los sistemas de información de salud y aumentar el reconocimiento de cada enfermedad rara en los sistemas nacionales de salud y de reembolso, Orphanet ha desarrollado una nomenclatura estandarizada: la Orphacod.

Esta se compone de un número único para cada enfermedad rara del inventario.

En el año 2012 se implementó en el sistema hospitalario francés codificando a todos los pacientes hospitalizados con el fin de mejorar el conocimiento de sus rutas sanitarias.

El código orpha ha sido añadido en el sistema de codificación, además del código derivado de la ICD- 10.

El ministro de salud francés ordenó a los centros de referencia y centros relacionados con estas enfermedades incluir los códigos de Orphanet en los registros de pacientes.

La captura de datos permitirá alimentar en Francia el Banco de Almacenamiento de Datos (BNDMR), el cual se encuentra en desarrollo.

En julio de 2013, Orphanet - Alemania se asoció a un proyecto de 3 años con el Instituto Alemán de Documentación e Información Médica (DIMDI).

El proyecto pretende integrar la clasificación Orphanet de las enfermedades raras mediante la adición de los números orpha al inventario alemán ICD - 10GM ampliando el inventario de las enfermedades poco comunes y logrando la alineación de los términos de enfermedad alemanas dentro de los dos sistemas de bases de datos que conduzcan a una mayor congruencia entre ambos sistemas.

Orphanet espera que la adopción de los códigos Orpha se extiendan a otros sectores del sistema de salud en el futuro.

¹⁴⁷ <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en>

Ontología de las Enfermedades Raras de Orphanet: ORDO

La ontología de las enfermedades raras es una investigación de gran alcance.

Fue desarrollado conjuntamente en el año 2013 por Orphanet y el Instituto Europeo de Bioinformática (EBI, European Bioinformatics Institute), para proporcionar un vocabulario estructurado para enfermedades raras.

Captura las relaciones entre las enfermedades, genes y otras características pertinentes que constituyen un recurso útil para el análisis computacional de estas enfermedades.

ORDO¹⁴⁸ se nutre de la base de datos de Orphanet, integra una nosología o clasificación de las enfermedades raras, las relaciones entre genes y enfermedades, con los datos epidemiológicos y relaciona o vincula con otras terminologías (MeSH¹⁴⁹, SNOMED- CT, UMLS¹⁵⁰, MedDRA¹⁵¹), con bases de datos (OMIM, UniProtKB, HGNC, Ensembl¹⁵², Reactome¹⁵³, IUPHAR¹⁵⁴, Genatlas) o con otras clasificaciones como la ICD-10.

¹⁴⁸ ORDO está disponible en el BioPortal: <http://purl.bioontology.org/ontology/OntoOrpha> En enero de 2014 ORDO fue lanzado en tres sitios web: <http://bioportal.bioontology.org/ontologies/ORDO>. <http://www.ebi.ac.uk/ontology-lookup/?termId=Orphanet:98724>. http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/ordo_orphanet.inc.php

¹⁴⁹ Medical Subject Headings o Encabezados de Temas Médicos es el nombre de un controlado y amplio vocabulario terminológico para publicaciones de artículos y libros de ciencia. También conocidos como descriptores, se organizan en forma jerárquica.

¹⁵⁰ Unified Medical Language System o sistema unificado de lenguaje médico de la Biblioteca Nacional de Medicina de US NIH, integra y distribuye la terminología clave, la clasificación y las normas de codificación, y los recursos asociados para promover la creación de sistemas biomédicos de información y servicios más eficaces e interoperables, incluyendo los registros electrónicos de salud.

¹⁵¹ Medical Dictionary for Regulatory Activities, Diccionario Médico para Actividades Regulatorias disponible su uso para el registro, documentación o seguimiento del perfil de seguridad de cualquier producto médico, tanto antes como después de autorizada su venta.

¹⁵² Ensembl es un proyecto conjunto entre el Laboratorio Europeo de Biología Molecular, EMBL - EBI y el Wellcome Trust Sanger Institute para desarrollar un sistema de software que produce y mantiene anotación automática en los genomas eucarióticos seleccionados.

¹⁵³ Representa visualmente las vías biológicas en detalle mecanicista completo, al tiempo que los datos de origen en un formato accesible computacionalmente.

¹⁵⁴ International Union of Basic and Clinical Pharmacology o Unión Internacional de Farmacología Básica y Aplicada es una organización no gubernamental sin fines de lucro que representa los intereses de los farmacólogos de todo el mundo. Mantiene relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es miembro del Consejo Internacional para la Ciencia (ICSU).

5.4.2. Los grupos de expertos de la UE y las redes.

Tres son los grupos de expertos establecidos por la Comisión Europea en el ámbito de las enfermedades raras que han proporcionado asesoramiento especializado en esta área:

1. El Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras¹⁵⁵ GTER, (2004-2009),
2. La Comisión de Expertos de la Unión Europea sobre Enfermedades Raras¹⁵⁶ EUCERD, (2010-2013) y
3. El Grupo de Expertos de la CE sobre Enfermedades Raras a partir del 2014.

Una de las contribuciones más notables del GTER fue su papel fundamental, entre junio y octubre de 2007, en la redacción del texto "*Las enfermedades raras: Un reto para Europa*", en estrecha colaboración con la Comisión Europea.

En el mismo recomienda se establezcan estrategias en torno a los siguientes ejes:

- 1) Planes nacionales de acción intersectorial para las enfermedades raras.
- 2) Mecanismos adecuados para definir, codificar e inventariar las enfermedades raras y para elaborar directrices de buenas prácticas, a fin de aportar un marco para su reconocimiento y compartir conocimientos y experiencia.
- 3) Estímulo a la investigación sobre enfermedades raras, con cooperación transfronteriza y colaboración para maximizar el potencial de los recursos científicos en la UE.
- 4) Garantía de acceso a atención sanitaria de alta calidad, en especial designando centros especializados nacionales y regionales y estimulando su participación en redes europeas de referencia.
- 5) Mecanismos para recabar la especialización nacional en relación con las enfermedades raras y ponerla en común con la de los socios europeos.

¹⁵⁵ GTER, en Inglés Task Force on Rare Diseases (RDTF) se creó en enero de 2004 por Decisión de la Comisión 2004/192/EC del 25 de febrero de 2004 en el Programa de Acción Comunitaria en el Ámbito de la Salud Pública (2003-2008).

¹⁵⁶ Establecido formalmente a través de la Decisión de la Comisión Europea de 30 de noviembre de 2009 (2009/872/EC).

- 6) Medidas para asegurar la capacitación y la implicación de los pacientes y sus organizaciones.
- 7) Garantía de que estas acciones incluyan disposiciones apropiadas para darles continuidad en el tiempo.

El proceso culminó finalmente con la adopción de la Recomendación del Consejo Europeo relativa a una Acción en el Ámbito de las Enfermedades Raras¹⁵⁷ del 8 junio de 2009 (2009/C 151/02).

En la misma y referido a los centros especializados y redes de referencia europeas¹⁵⁸ estableció:

- 1) Determinar los centros especializados adecuados del territorio nacional antes de finales de 2013, y estudiar el apoyo a su creación.
- 2) Fomentar la participación de los centros especializados en las redes europeas de referencia, dentro del respeto a las competencias y normas nacionales en relación con su autorización o reconocimiento.
- 3) Organizar rutas sanitarias para los pacientes de enfermedades raras mediante la cooperación con los expertos pertinentes y el intercambio de profesionales y de conocimiento experto del propio país o de otros, en caso necesario.
- 4) Apoyar el uso de las tecnologías de la información y de la comunicación, como la telemedicina, cuando sea necesario para permitir el acceso a distancia a la atención sanitaria específica necesaria.
- 5) Incluir en sus planes o estrategias las condiciones necesarias para la difusión y la movilidad de la pericia y el conocimiento con objeto de facilitar el tratamiento de los pacientes en su proximidad.
- 6) Animar a los centros especializados a adoptar un planteamiento pluridisciplinario de la asistencia, a la hora de tratar las enfermedades raras.

Esta decisión permite que se enlacen los centros profesionales de distintos países para compartir conocimientos y determinar dónde pueden acudir los pacientes cuando en su

¹⁵⁷ Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:ES:PDF>

¹⁵⁸ Capítulo IV. CENTROS ESPECIALIZADOS Y REDES EUROPEAS DE REFERENCIA PARA ENFERMEDADES RARAS.

propio país no exista el tratamiento adecuado. Implementa el intercambio de conocimientos entre los profesionales y los centros de referencia de los distintos países.

Las redes europeas de referencia aplican criterios comunes y sirven de centros de investigación y conocimiento para el tratamiento de los pacientes de enfermedades raras en los países que la integran buscando garantizar así, el acceso a los tratamientos.

Según Edmund Jessop¹⁵⁹, la identidad nacional es algo que no suele preocupar a las personas que padecen enfermedades raras. *"Sufrir una enfermedad rara afecta tu sentido de identidad. Comienzas a verte a ti mismo no como francés, inglés o dinamarqués sino como una persona con una enfermedad en particular. Creo que esta es una de las razones por las que los grupos de pacientes de enfermedades raras tienen un enfoque más internacional y colaborador"* (Organización Mundial de la Salud, 2012).

La recomendación del Consejo Europeo relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras en su Capítulo V¹⁶⁰ hace especial énfasis en la recopilación de conocimientos especializados en todos los países de la CE.

Por otro lado y conforme al planteo que realiza Paloma Tejada¹⁶¹ de EURORDIS, si hay solo tres casos de Progeria en Francia, *"No es posible organizar ensayos clínicos sobre esta base. Hay que lograr una masa crítica y esto significa recurrir a la colaboración internacional"* (Organización Mundial de la Salud, 2012).

¹⁵⁹ Especialista en enfermedades raras y el representante del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte en el nuevo Comité de Expertos sobre Enfermedades Raras de la UE.

¹⁶⁰ Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02). Capítulo V. RECABAR CONOCIMIENTOS ESPECIALIZADOS A ESCALA EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS 17. Recabar los conocimientos especializados nacionales sobre enfermedades raras y apoyar la puesta en común de dichos conocimientos especializados con los de otros países europeos para prestar apoyo a: a) la puesta en común de las mejores prácticas sobre herramientas de diagnóstico y asistencia médica, así como educación y asistencia social en el ámbito de las enfermedades raras; b) una educación y una formación suficientes para todos los profesionales sanitarios, para hacerles conscientes de la existencia de estas enfermedades y de los recursos de que se dispone para atenderlas; c) el desarrollo de formación médica en ámbitos relativos al diagnóstico y a la gestión de las enfermedades raras, como la genética, la inmunología, la neurología, la oncología o la pediatría; d) el desarrollo de unas directrices europeas sobre pruebas de diagnóstico o cribado de población en el respeto de las decisiones y competencias nacionales; e) un sistema para compartir los informes de evaluación de los Estados miembros sobre el valor añadido terapéutico o clínico de los medicamentos huérfanos en el ámbito comunitario, en el que se recopile el conocimiento y la pericia pertinentes, a fin de minimizar la tardanza en acceder a medicamentos huérfanos para los pacientes que sufren enfermedades raras.

¹⁶¹ Paloma Tejada es Gerente de Comunicaciones de EURORDIS. Es responsable de las actividades de comunicación externa, así como las relaciones con la prensa.

Las enfermedades raras exigen de un enfoque global, basado en esfuerzos especiales y combinados que permitan prevenir la morbilidad significativa o la mortalidad prematura evitable y mejorar la calidad de vida y el potencial socio económico de las personas afectadas.

Al GTER lo sucedió el EUCERD, Comité de la Unión Europea de Expertos en Enfermedades Raras durante el período 2010-2013.

Durante el mandato de 3 años de la EUCERD, se aprobaron 5 recomendaciones en el campo de las enfermedades raras los cuales se enfocaron en:

- Los criterios de calidad para los Centros Especializados en Enfermedades Raras de los Estados Miembros (EUCERD, 2011),
- las Redes Europeas de Referencia (EUCERD, 2013),
- Registros de Enfermedades Raras y la recopilación de datos (EUCERD, 2013 (2)),
- Mejorar las decisiones basadas en el valor clínico agregado de los medicamentos huérfanos (EUCERD, 2012) y 21 indicadores de base para supervisar los planes nacionales para las enfermedades raras (EUCERD, 2013 (3)).

Por último, el EUCERD aprobó una opinión (EUCERD, 2013 (4)) sobre las pruebas de detección o cribado¹⁶² en los recién nacidos.

En Europa, el cribado neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito es habitual como así también lo es en la Argentina. Resulta muy eficaz para prevenir las discapacidades de los niños afectados.

El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer muchos análisis a bajo costo, automatizados y para diversas enfermedades raras, en especial trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general.

¹⁶² Análisis que se realizan a todos los recién nacidos para detectar y poder tratar precozmente determinadas enfermedades. Se buscan aquellas que son más frecuentes, que disponen de tratamiento y que aplicado precozmente mejora el pronóstico de la enfermedad. La importancia radica en que se pueden tratar precozmente y evitar así que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Su identificación permite además proporcionar a las familias consejo genético acerca de si los hijos sucesivos pueden padecer el mismo problema.

La cooperación en este campo permite obtener datos fácticos en los que se pueden basar las decisiones y la evaluación de las actuales estrategias de cribado neonatal y de cribado de población aportando información para la toma de decisiones políticas.

El EUCERD tuvo un gran éxito para el intercambio de experiencias y la cooperación entre las partes interesadas.

Al final de su mandato, el Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea fue sustituido a partir de 2014 por el Grupo de Expertos de la Comisión Europea sobre Enfermedades Raras, creado mediante Decisión de la Comisión 2013 / C 219/ 04 de 30 de julio 2013 y tuvo su primera reunión los días 11 y 12 de febrero de 2014.

Este grupo incluye a representantes de 28 Estados miembros de la UE además de Islandia, Noruega y Suiza, a expertos designados, a los representantes de las organizaciones de pacientes, a las organizaciones de pacientes en el ámbito de las enfermedades raras, a la industria farmacéutica, a proveedores de servicios para los pacientes afectados por enfermedades raras, y a las asociaciones profesionales europeas o sociedades científicas que actúan en el campo de las enfermedades raras.

Los cuatro representantes de pacientes designados y sus suplentes son todos responsables de asociaciones de pacientes de enfermedades raras europeas, con una larga experiencia como defensores de pacientes y estrechamente vinculados con EURORDIS, las Alianzas Nacionales de Enfermedades Raras, y las federaciones europeas de enfermedades raras.

Este grupo de expertos asume las responsabilidades del EUCERD de proporcionar consejo a la Comisión europea para la aplicación de la Comunicación de la Comisión "*Las Enfermedades Raras: Retos de Europa*" de noviembre de 2008 y la Recomendación del Consejo de la Unión Europea del 8 de Junio de 2009, relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras.

Durante el debate inaugural¹⁶³ se expusieron las prioridades de trabajo las cuales incluyen los servicios sociales especializados, la integración de las enfermedades raras en políticas sociales, los sistemas de suministro de información sobre las enfermedades raras tales como los servicios web y líneas de ayuda.

¹⁶³ Disponible en: <http://www.eurordis.org/es/news/eucerd-ha-terminado-que-viva-el-grupo-de-expertos-en-enfermedades-raras-de-la-comision-europea>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

También la codificación de las enfermedades raras, las pruebas genéticas y secuenciación de última generación; los registros, las directrices sobre el diagnóstico y la asistencia; las infraestructuras de investigación y las Redes de Referencia Europeas.

Al igual que el IRDiRC, las redes de referencia europeas constituyen una actividad en curso.

5.4.3. La asistencia sanitaria transfronteriza y las redes.

Respaldados por la Directiva 2011/24/UE sobre derechos de los pacientes en la atención sanitaria transfronteriza¹⁶⁴, los pacientes de la UE tienen derecho a ser tratados en otro país si el suyo no puede brindar la prestación pertinente.

La Directiva promueve la cooperación entre Estados miembros, respetando las competencias nacionales.

Prevé el establecimiento de un marco general para:

- Establecer los derechos de los pacientes en lo relativo a su acceso a la asistencia sanitaria transfronteriza.
- Establecer los derechos de los pacientes en cuanto al reembolso de la prestación.
- Garantizar la calidad y la seguridad de la asistencia que recibirán en otro Estado de la UE.
- Promover la cooperación en materia de asistencia sanitaria entre los Estados miembros.

La Directiva no aplica para casos¹⁶⁵ de:

- Trasplantes de órganos
- Los servicios en el ámbito de los cuidados de larga duración cuya finalidad sea ayudar a personas que requieren asistencia a la hora de realizar tareas rutinarias y diarias.
- Programas de vacunación pública.

¹⁶⁴ Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo del 9 de marzo de 2011 Relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. DO L 88, 4.4.2011. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:es:PDF>

¹⁶⁵ Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo. Capítulo I, Disposiciones Generales. Artículo 1. Objetivo y ámbito de aplicación.

Con referencia a las Redes Europeas la Directiva en los considerandos en el punto 54 expresa que *"La Comisión debe ayudar al desarrollo continuado de Redes Europeas de Referencia entre los prestadores de asistencia sanitaria y los centros de referencia de los Estados miembros. Las redes europeas de referencia pueden mejorar el acceso al diagnóstico y la prestación de una asistencia sanitaria de gran calidad a todos los pacientes cuyas dolencias requieran una especial concentración de recursos o conocimientos especializados, y podrían convertirse, asimismo, en puntos focales para la formación y la investigación médicas y para la difusión de información y la evaluación, especialmente en el caso de enfermedades raras. Por lo tanto, la presente Directiva debe incentivar a los Estados miembros para que refuercen el desarrollo continuo de las redes europeas de referencia. Las redes de referencia europeas se basan en la participación voluntaria de sus miembros, pero la Comisión debe desarrollar criterios y condiciones que las redes deben reunir para poder optar a ayuda de la Comisión"*.

La Directiva dedica el Artículo 12 a las redes europeas de referencia y establece la participación voluntaria y la contribución de sus miembros a las actividades de la red ateniéndose a la legislación del Estado miembro en la que los miembros estén establecidos. Establece que las redes estarán abiertas en todo momento a nuevos prestadores de asistencia sanitaria que deseen unirse a ellas para lo cual dichos prestadores de asistencia sanitaria deben cumplir criterios y condiciones que garanticen que:

- Dispongan de los conocimientos y la experiencia necesarios para diagnosticar, hacer el seguimiento y realizar las prácticas en los pacientes que demuestren buenos resultados.
- Sigam un enfoque multidisciplinario.
- Ofrezcan un alto nivel de experiencia y puedan elaborar guías sobre buenas prácticas, aplicar medidas basadas en resultados y llevar a cabo un control de calidad de sus actividades.
- Contribuyan a la investigación.
- Organicen actividades de docencia y formación.
- Colaboren estrechamente con otros centros de conocimiento y redes nacionales e internacionales.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

A efectos de facilitar el desarrollo de las redes europeas de referencia propone la conexión de los prestadores de asistencia sanitaria con los centros de referencia de los territorios nacionales y fomenta la participación de ambos en las redes europeas de referencia.

Los Cuadros 9 y 10 resumen a continuación las características que deberían reunir los centros especializados y las redes de referencia.

Cuadro 9. Centros Especializados: requisitos para su calificación

- Cualificaciones profesionales: experiencia clínica, experiencia científica
- Cualificaciones documentales: publicaciones, subvenciones. Certificación o Acreditación
- Comunicación de informes de actividades
- Compromiso de cooperar y compartir información
- Equipo multi o pluridisciplinario de expertos a disposición del paciente
- Integración de los aspectos médicos y sociales a través de un enfoque global
- Combinar la investigación con el cuidado de los pacientes
- Participación en las actividades de investigación a nivel nacional e internacional
- Divulgación con los profesionales de la salud pública y primaria: actividades de educación, información y comunicación
- Realización de diferentes actividades de capacitación dirigidas a profesionales de la salud; a pacientes y su entorno o proveedores de cuidados
- Enfoque orientado al paciente
- Colaboración con las organizaciones de pacientes
- Registros de datos
- Suministro de información a los centros locales
- Elaboración de directrices y recomendaciones de cuidados
- Control de calidad de las prestaciones
- Participación en redes nacionales e internacionales
- Realización de evaluaciones económicas

Fuente: Elaboración propia en base a la serie de Recomendaciones de EUCERD y Directiva 2011/24/UE

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuadro 10. Redes de Referencia: requisitos de una red

-
- Capacidad para prestar asesoramiento experto y emitir o confirmar un diagnóstico haciendo uso de las innovaciones en la ciencia médica y el conocimiento de las tecnologías sanitarias.
-
- Rentabilizar al máximo los recursos concentrándolos donde sea oportuno.
-
- Elaborar, difundir y cumplir con las directrices de buenas prácticas y de control de calidad.
-
- Poner en práctica procedimientos referentes a la prevención de enfermedades, mejora de diagnósticos, de evaluación de resultados para una intervención costo- efectiva.
-
- Registro de datos y vigilancia epidemiológica
-
- Enfoque multidisciplinario
-
- Establecer vínculos estrechos y colaborar con centros de expertos a nivel nacional e internacional
-
- Permitir y disponer apropiadamente la remisión y traslado de pacientes procedentes de otros países dentro de un marco legal y de cooperación.
-
- Reconocimiento o acreditación internacional a través de un conjunto de criterios y objetivos estandarizados.
-
- Centralización, intercambio y disposición de la información a efectos de optimizar la misma y favorecer el seguimiento y vigilancia.
-
- Desarrollo de estrategias y mecanismos de intercambio de información para la continuidad del trabajo y la cooperación transnacional.
-
- Contribuir a la investigación en general y realizar tareas de educación y formación en general.
-

Fuente: Elaboración propia en base a la serie de Recomendaciones de EUCERD y Directiva 2011/24/UE

5.4.4. Capacidades de diagnóstico y prevención. Red de sanidad electrónica.

La Directiva 2011/24/UE¹⁶⁶ refiere la importancia de la cooperación en el desarrollo de las capacidades de diagnóstico y tratamiento. Propone concienciar a los pacientes, los profesionales sanitarios y los financiadores de la asistencia sanitaria de las posibilidades ofrecidas por el Reglamento (CE) 883/2004 para la remisión de los pacientes con

¹⁶⁶ Artículo 13.

enfermedades raras a otros Estados miembros, incluso para el diagnóstico y para tratamientos que no estén disponibles en el Estado miembro de afiliación.

Establece concientizar a los profesionales sanitarios de las herramientas disponibles para ayudarles a diagnosticar correctamente las enfermedades raras y las pueden adquirir a través de la información brindada por la base de datos Orphanet y las redes europeas de referencia.

Se trata de ayudar a quienes se enfrentan a un diagnóstico de enfermedad genética a comprender tanto la información objetiva sobre la enfermedad como el efecto que tendrá en sus vidas, de modo que puedan tomar sus propias decisiones sobre el futuro. Se pueden diagnosticar muchas enfermedades raras, trastornos metabólicos y afecciones genéticas mediante análisis biológicos y genéticos.

Los análisis son un elemento importante para la buena atención del paciente, y permiten un diagnóstico precoz, a veces un cribado en cascada familiar o a veces una prueba prenatal.

Dado el gran número de pruebas y la necesidad de diseñar y validar un conjunto específico de análisis de diagnóstico para cada una de ellas, ningún país puede ser autosuficiente en este terreno ni llevar a cabo una evaluación externa eficiente de la calidad de las pruebas.

La participación de laboratorios en ensayos de aptitud, atendiendo especialmente a sus resultados en materia de información y de asesoramiento antes y después de las pruebas genéticas debe estimularse y difundirse (Comisión Europea, 2008).

Respecto a la prevención de enfermedades raras, son muy pocas las que lo permiten. Un ejemplo lo constituye la administración de ácido fólico para prevenir anomalías congénitas del tubo neural.

Las acciones en este ámbito resultan ser acertadas para la adopción de las medidas de prevención primaria.

El Artículo 14 de la Directiva 2011/24/UE se refiere específicamente a la sanidad electrónica.

El mismo establece el apoyo, cooperación y facilitación para que los Estados miembros intercambien información dentro de una Red que vincule a las autoridades nacionales.

Los objetivos de la red de la sanidad electrónica establecidos en la Directiva son los siguientes:

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- a) Esforzarse para conseguir beneficios económicos y sociales sostenibles merced a sistemas y servicios europeos de sanidad electrónica y a aplicaciones inter operables que permitan alcanzar un alto grado de confianza y seguridad, mejorar la continuidad de los cuidados y garantizar el acceso a una asistencia sanitaria segura y de calidad.
- b) Elaborar directrices en relación con:
 - I. Una lista no exhaustiva de datos que deberán incluirse en el historial de los pacientes y podrán ser compartidos por los profesionales sanitarios para propiciar una continuidad en los cuidados y la seguridad de los pacientes a través de las fronteras, y
 - II. Métodos eficaces que permitan utilizar los datos médicos en beneficio de la salud pública y la investigación
- c) Apoyar a los Estados miembros para que impulsen medidas comunes de identificación y autenticación para facilitar la transferibilidad de los datos en la asistencia sanitaria transfronteriza¹⁶⁷.

5.4.5. Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).

La definición de tecnología sanitaria abarca todos los productos a usar en la prestación de servicios de salud, los procedimientos y los sistemas según el concepto adoptado por la resolución WHA 60.29.

Para la Sociedad Internacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTAi)¹⁶⁸, y la Red Internacional de Instituciones de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA)¹⁶⁹, la ETS es el proceso sistemático de valoración de las propiedades, los efectos y/o los impactos de la tecnología sanitaria. Puede abordar tanto las consecuencias directas y deseadas como las indirectas y no deseadas de las tecnologías.

Su objetivo principal es brindar información para la toma de decisiones en atención sanitaria.

¹⁶⁷ Los objetivos contemplados en las letras b) y c) se perseguirán con la debida observancia de los principios de protección de datos tal y como se encuentran establecidos en las Directivas 95/46/CE y 2002/58/CE.

¹⁶⁸ Health Technology Assessment International. Sociedad internacional dedicada a la ETS. Incluye entre sus miembros representantes de instituciones académicas, sistemas de atención sanitaria, sector industrial y empresarial, instituciones sin fines de lucro y sector gubernamental. <http://www.htai.org>

¹⁶⁹ International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Asociación internacional de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias sin fines de lucro que en la actualidad representa a más de 40 agencias de diferentes países del mundo. <http://www.inahta.org>

La ETS integra la política sanitaria, especialmente la farmacéutica, la política de la ciencia, tecnología e innovación y la política de investigación en salud y es realizada por grupos multidisciplinares utilizando marcos analíticos explícitos basados en diversos métodos.

Desempeña un papel esencial si partimos de la premisa de la búsqueda de equidad, calidad y eficiencia en la atención de la salud.

Si bien las nuevas tecnologías son decisivas para la calidad de la atención representan un impacto presupuestario que puede afectar la sostenibilidad de los sistemas de salud. Es por ello que se deben incorporar en base a un concepto regulatorio y de uso racional a efectos de que aporten reales ventajas en comparación con las tecnologías ya incorporadas.

Muchas veces y pese a haberse comprobado su costo efectividad, las nuevas tecnologías no están al alcance de todos los ciudadanos siendo entonces una de las opciones el recurso a la justicia como mecanismo legal.

Sin embargo, la práctica reiterada de exigir ante los tribunales de justicia que se aseguren el acceso a las tecnologías sanitarias en muchos otros casos y cuando no se ha comprobado su efectividad puede conllevar una distorsión. Esta práctica es conocida como "judicialización" fenómeno que debe analizarse con un enfoque en los principios de equidad, igualdad y solidaridad.

Los procesos de priorización e incorporación de tecnologías sanitarias basados en la ETS, contribuyen al acceso universal por medio de: mejoramiento de la calidad de la atención sanitaria; evaluación de las verdaderas innovaciones terapéuticas; aumento en la eficiencia de los gastos; ampliación del acceso a tecnologías que sean eficaces, seguras, costo efectivas y formen parte del derecho a la salud y al uso regional de las tecnologías (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

La regulación para la incorporación de tecnologías es necesaria desde la evaluación de la seguridad, calidad y eficacia que realiza la autoridad reguladora nacional, hasta el monitoreo post comercialización que alimenta el sistema con información relativa a la efectividad y notificación de los eventos adversos. Es importante disponer de los datos, generar la evidencia y difundir la información que se obtiene. La colaboración en redes puede entonces potenciar los resultados de la ETS.

El intercambio de experiencias entre instituciones y entre países, ayuda a fortalecer la capacidad institucional y facilita la difusión y comparación de información y experiencias.

En ese contexto, la creación de la RedETSA¹⁷⁰ en la Región de las Américas representa una oportunidad para el intercambio de información, la capacitación y el fortalecimiento de los procesos de incorporación de tecnologías sanitarias basados en la ETS.

Previo a la conformación de la Red los países habían adoptado distintos modelos en cuanto al sistema de evaluación de tecnologías sanitarias.

En la Argentina en el año 2009, por Resolución del Ministerio de Salud 458/09 se creó la Unidad Coordinadora de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, UCEETS, que agrupa a 14 instituciones participantes¹⁷¹.

Brasil, cuenta con una política nacional de tecnologías sanitarias aprobada en el año 2009¹⁷². En Brasil existe una unidad de ETS en el organismo regulador, la Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, responsable de la aplicación de la ETS a la toma de decisiones con respecto a los precios de los nuevos medicamentos (Lemgruber, 2008) y una unidad de ETS en el Ministerio de Salud, establecidas en el 2003. Además cuenta con una Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías, CONITEC, reformulada en el año 2011.

En Colombia se creó en el 2011 el nuevo Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS)¹⁷³.

En Chile, en el año 1997 se creó la unidad de ETS dependiente del Ministerio de Salud de Chile (ETESA) la cual fue la primera de un país latinoamericano que formó parte de la INAHTA.

Actualmente entre los países latinoamericanos afiliados a la INAHTA se encuentran las unidades de ETS de los ministerios de salud de Argentina, Brasil y Chile, el Centro Nacional

¹⁷⁰ La Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias para las Américas, REDETSa se lanzó oficialmente en el marco del encuentro anual de HTAi en Río de Janeiro, Brasil, en junio de 2011. Convocados por la OPS, doce países de la Región: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay acordaron lanzar la REDETSa con representación de bloques de integración subregionales (MERCOSUR, Región Andina), centros colaboradores de OPS/OMS (CENETEC, Universidad de Ottawa, IEB) y expertos del ámbito de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) y la salud pública (IECS). La Red tendrá como misión promover y fortalecer la ETS, a través del intercambio regional, como herramienta que apoye la toma de decisiones sobre incorporación, difusión y uso de tecnologías, contemplando los contextos de los sistemas de salud a nivel país, ampliando el acceso con equidad.

¹⁷¹ Artículos 5to, 6to y 7mo. Res. 458/09

¹⁷² Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

¹⁷³ Creado por Ley 1438 de 2011. Es una corporación sin fines de lucro, de participación mixta y de carácter privado con patrimonio propio. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, INVIMA (la agencia regulatoria), INS (Instituto Nacional de Salud), COLCIENCIAS (Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación) y ASCOFAME (Asociación Colombiana de Facultades de Medicina).

de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México, y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), de Argentina¹⁷⁴.

En Perú y en el año 2011 se conformó por Resolución Ministerial N° 463-2011 del Ministerio de Salud la Comisión Sectorial de Evaluación de Tecnologías en Salud y Enfermedades de Alto Costo dependiente del Ministerio de Salud.

En México y en el año 2004 se creó el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC-SALUD), nombrado centro colaborador de la OPS/OMS en tecnologías sanitarias a partir del 2009.

En la región también son centros colaboradores en ETS y/o gestión de tecnologías sanitarias: la Universidad de Federal de Santa Catarina (Brasil), la Universidad CES (Colombia) y la Universidad de Ottawa (Canadá).

Canadá fue el primer país de las Américas que formalizó la aplicación de la evaluación de tecnologías sanitaria a la toma de decisiones al crear instituciones gubernamentales a fines de los años ochenta.

Sin embargo, la ETS nació durante los años setenta con evaluaciones realizadas en Estados Unidos y Suecia (Panerai & Mohr, 1989) (Banta & Jonsson, 2009).

En Europa, la red para la evaluación de tecnologías sanitarias se la conoce como EUnetHTA¹⁷⁵. Está integrada por un total de 68 organizaciones pertenecientes a los 28 Estados miembros de la UE además de Noruega y Suiza.

Se estableció con el fin de lograr una red eficaz y sostenible para la evaluación de tecnologías sanitarias en toda Europa que pudieran desarrollar y aplicar herramientas prácticas para proporcionar información confiable, oportuna, transparente y transferible para contribuir a la ETS en los Estados miembros.

El objetivo estratégico global de la red es conectar a los organismos públicos nacionales y regionales de ETS, instituciones de investigación y ministerios de salud, para permitir un intercambio efectivo de información y apoyo a las decisiones políticas de los Estados miembros.

¹⁷⁴ Institución académica independiente, sin fines de lucro dedicada a la investigación, la educación y la cooperación técnica en salud. Trabaja activamente en promover la utilización de la evidencia científica para acortar la brecha existente entre el conocimiento disponible y la toma de decisiones. Sitio web en <http://www.iecs.org.ar/>

¹⁷⁵ European Network for Health Technology Assessment. Sitio web en: <http://www.eunethta.net/>

Como parte de la estructura de gobierno EUnetHTA, se formó un foro para asegurar una participación transparente.

Reúne a las partes interesadas: representantes de los pacientes y organizaciones de salud de los consumidores; proveedores de asistencia sanitaria; pagadores (seguro obligatorio de enfermedad) y a además a la industria.

Actualmente la EUnetHTA y en su plan de acción 2012-2015 trabaja en desarrollar una estrategia general y una propuesta de implementación del Artículo 15 de la Directiva para la Asistencia Sanitaria Transfronteriza.

En este sentido el mismo establece que la Unión Europea *"apoyará y facilitará la cooperación y el intercambio de información científica entre los Estados miembros dentro de una red voluntaria formada por las autoridades u organismos nacionales encargados de la evaluación de las tecnologías sanitarias que designen los Estados miembros. Los Estados miembros comunicarán sus nombres y datos de contacto a la Comisión. Los miembros de la red de evaluación de las tecnologías sanitarias participarán y harán contribuciones a ella de conformidad con la legislación del Estado miembro en que estén establecidos. Dicha red se basará en los principios de buena gobernanza, incluidas la transparencia, la objetividad, la independencia de los conocimientos, la equidad de los procedimientos y consultas oportunas de las partes interesadas"*.

El artículo 15 también fija los objetivos de la red de evaluación de las tecnologías sanitarias los cuales serán:

- a) apoyar la cooperación entre las autoridades u organismos nacionales;
- b) apoyar a los Estados miembros en la comunicación de información objetiva, fiable, oportuna, transparente, comparable y transferible sobre la eficacia relativa, así como sobre la eficacia a corto y largo plazo, cuando proceda, de las tecnologías sanitarias y permitir un intercambio eficaz de dicha información entre las autoridades u organismos nacionales;
- c) respaldar el análisis de la naturaleza y el tipo de informaciones que pueden intercambiarse;
- d) evitar la duplicación de las evaluaciones.

El Cuadro 11 a continuación, resume las ventajas de implementación de una red ETS.

Cuadro 11. Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Ventajas

- Información objetiva, comparable y transferible sobre eficacia y seguridad
- Redacción de guías y protocolos clínicos para las nuevas tecnologías
- Evaluaciones económicas (costo efectividad, costo utilidad y costo beneficio) que permiten tomar decisiones más eficientes en los sistemas de salud.
- Priorización de las evaluaciones en función de las necesidades regionales
- Generación y difusión de la información entre los actores y responsables de las decisiones
- Fortalecimiento de la capacidad institucional para la toma de decisiones.
- Incorporación en base a resultados en los seguros de salud
- Cooperación entre las autoridades u organismos nacionales
- Transparencia en compras públicas
- Difusión y comparación de los estudios y experiencias nacionales
- Intercambio eficaz de información a nivel nacional y transnacional
- Colaboración con redes internacionales
- Evita duplicación de las evaluaciones
- Uso racional de las Tecnologías Sanitarias
- Monitoreo del uso de las Tecnologías Sanitarias en las redes integradas de servicios de salud

Fuente: Elaboración propia.

"Lo raro es no incluir"

Fundación Geiser

5.5. Las asociaciones de pacientes en la Argentina y su relación en el mundo.

Una de las instituciones pioneras en la Argentina es el Grupo de Enlace, Investigación y Soporte en Enfermedades Raras conocida como Fundación Geiser.

GEISER nace en Mendoza, en una de las provincias Argentinas y surge como una organización para contener y dar respuesta a las necesidades de quienes viven con enfermedades raras.

Desde el inicio abarca en su visión y accionar a toda América Latina y el Caribe basada en la experiencia de los países pioneros y considerando la baja frecuencia y dispersión geográfica de las enfermedades poco frecuentes que exigen de un trabajo regional.

Es una alianza de la sociedad civil sin fines de lucro, dirigida por organizaciones de pacientes y personas individuales activas en el campo de las enfermedades raras, nacida en el año 2002.

Cuenta con el apoyo de sus miembros, del ámbito Académico, del Estado, de la industria y de las organizaciones internacionales y ha ganado su membresía con la organización de la Unión Europea EURORDIS¹⁷⁶, además de reconocimientos locales e internacionales.

GEISER desarrolla distintas actividades¹⁷⁷ tales como la organización de eventos, congresos nacionales e internacionales y une o vincula a Argentina con Latino América y el mundo.

Trabaja empoderando a la sociedad civil, conectando a los ciudadanos afectados con los decisores del gobierno, con la academia y con el sector privado.

Ha suscripto alianzas con la Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, con la Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina; con el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus

¹⁷⁶ En el año 2008 la Fundación GEISER es invitada por EURORDIS para formar el Consejo de Alianzas que lanzó el Día Mundial de Enfermedades Raras. Dada su experiencia y trayectoria como organización pionera de Latinoamérica, es nombrada delegada de la Región.

¹⁷⁷ Un listado cronológico de estas actividades se describen en su página y están disponibles en <http://www.fundaciongeiser.org/geiser/historia/>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Familias, CREER¹⁷⁸ del Gobierno de España y con el Hospital El Cruce de la provincia de Buenos Aires.

La Dra. Virginia Llera, presidente de Geiser ocupa para el período 2012-2014 también la presidencia de ICORD¹⁷⁹ (International Conferences for Rare Diseases and Orphan Drugs). ICORD, es una sociedad internacional para todas las personas que trabajan y se desempeñan en el área de las enfermedades raras y / o medicamentos huérfanos.

La misión ICORD es mejorar el bienestar de los pacientes con enfermedades raras y sus familias en todo el mundo a través de un mejor conocimiento, la investigación, la atención, la información, la educación y la sensibilización.

Para lograr sus objetivos, ICORD organiza conferencias internacionales anuales.

Durante el año 2013, se realizó la 8va. Conferencia Internacional en la ciudad de San Petersburgo en Rusia.

Participaron de esa conferencia Rusia, Brasil, Canadá, Alemania, Italia, Japón, Nigeria, Suecia, Suiza, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Bulgaria, España, Georgia, Colombia, Lituania, Nueva Zelanda, China, Serbia, Ucrania, Francia, Gambia, Bosnia, Herzegovina y Kazajstán y asistieron 234 participantes.

Doménica Taruscio, directora del Centro Nacional Italiano para Enfermedades Raras y miembro del Comité de Expertos de Enfermedades Raras de Europa se refirió durante la misma a dos plataformas europeas en curso Epirare¹⁸⁰ con fines epidemiológicos y RD

¹⁷⁸ Centro avanzado en la promoción, desarrollo y difusión de conocimientos, experiencias innovadoras y métodos de atención a personas con enfermedades raras, y de alta especialización en servicios de apoyo a familias y cuidadores y en servicios de prevención, promoción de la autonomía personal y participación social de las personas con dichas enfermedades. Depende del IMSERSO, Instituto de Mayores y Servicios Sociales, que es la Entidad Gestora de la Seguridad Social para la gestión de los Servicios Sociales complementarios de las prestaciones del Sistema de Seguridad Social, y en materia de personas mayores y personas en situación de dependencia de España.

¹⁷⁹ Conferencia Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos

¹⁸⁰ EPIRARE es la Plataforma Europea de Registros de Enfermedades Raras. Es un proyecto que comenzó oficialmente en abril de 2011 co-financiado por la Comisión Europea dentro del Programa de Acción Comunitaria de la UE en el campo de la Salud Pública.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Connect fruto de la alianza entre EURORDIS y NORD que busca construir una plataforma integrada conectando base de datos, registros, biobancos e investigación clínica para enfermedades raras.

La Figura 12 a continuación muestra los diferentes países de América Latina en los que la Fundación Geiser se encuentra activamente trabajando.

Figura 12. Comunidad GEISER en América Latina



Fuente: Fundación Geiser. Disponible en <http://www.fundaciongeiser.org/comunidad-geiser/>

En la Argentina y realizando contacto a través de su página web, la Fundación GEISER ofrece servicios de información y orientación a fin de acortar el período de búsqueda de los pacientes.

También realiza talleres psico - educativos para pacientes y familias para ayudarles a conocer más acerca de la enfermedad, mejorar la relación con sigo mismo y con los demás, estimular las alianzas entre quienes padecen situaciones similares y ayudar a definir objetivos y herramientas para mejorar la calidad de vida.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Geiser ofrece programas de capacitación destinada a profesionales, estudiantes, trabajadores de la salud, educadores, comunicadores sociales, y otros dirigidos a pacientes.

Para pacientes que quieren generar un grupo u organización específica de su enfermedad Geiser los apoya y orienta a través de un programa que ha denominado como Programa Incubadora.

Otra organización de la sociedad civil es la Fundación S.P.I.N.E. que brinda diagnóstico clínico, asistencia, y seguimiento a personas afectadas por enfermedades poco frecuentes.

Esta nació en el año 2.005 iniciándose en el tratamiento del Síndrome de Prader Willi, para luego avanzar hacia otras enfermedades genéticas como el Síndrome de Cohen, el Síndrome de X Frágil y con el intento de que puedan encontrarse nuevos y mejores resultados para cada una de ellas.

Fundación SPINE trabaja de forma transdisciplinaria, su tratamiento se basa en el abordaje de los aspectos socio, psico, inmuno y endocrinológico (S.P.I.N.E).

Está actualmente conformada por un grupo de profesionales integrada por médicos, psiquiatras, fisiatras, psicólogos, kinesiólogos, terapistas ocupacionales, acompañantes terapéuticos, nutricionistas, comunicadores sociales y voluntarios.

5.5.1. Las federaciones

Existen en la Argentina un número importante de instituciones de pacientes con enfermedades raras las cuales se fueron generando con el fin de trabajar juntos y mitigar las consecuencias de su enfermedad.

Dado a que los esfuerzos individuales no eran suficientes, las organizaciones de pacientes decidieron unirse y formar la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF) generando un espacio de trabajo para que todas las organizaciones de la sociedad civil y grupos de pacientes junto a profesionales de la salud, gobiernos e industria puedan abordar conjuntamente el problema de estas enfermedades. Sus objetivos son¹⁸¹:

a) Defender los derechos de las personas con EPF.

¹⁸¹ Disponibles en <http://fadepof.org.ar/objetivos>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- b) Potenciar la presencia y conocimiento de sus organizaciones miembro ante la sociedad.
- c) Armar una red de comunicación social que potencie el trabajo de cada organización miembro.
- d) Organizar jornadas, seminarios y todo tipo de evento de difusión, capacitación y actualización de temas relacionados con la problemática y avances científicos de las EPF.
- e) Actuar como interlocutor ante los organismos públicos y privados, tanto de carácter nacional, provincial, regional, municipal o internacional, en los asuntos de interés común que afecten a sus organizaciones miembros, a las personas afectadas de enfermedades poco frecuentes y a otros grupos que trabajen con este tipo de enfermedades.
- f) Colaborar con pacientes y familiares promoviendo la creación de nuevas organizaciones de la sociedad civil de EPF en Argentina.
- g) Instalar en agenda de Salud Publica la consideración de las EPF.
- h) Propiciar el intercambio de conocimientos y experiencia entre pacientes, familiares, organizaciones de la sociedad civil, profesionales, empresas, e instituciones públicas y privadas implicadas en el área de la salud y en particular de las EPF.
- i) Fomentar la información y difusión de las EPF con el fin de sensibilizar a los profesionales de la salud, organismos e instituciones nacionales e internacionales y a la sociedad en general sobre la situación y necesidades que impactan/ involucran a las patologías poco frecuentes.
- j) Participar en la elaboración de leyes a nivel Nacional y Provincial a favor de las enfermedades poco frecuentes y sus afectados.
- k) Impulsar la investigación en general sobre estas patologías, asesorando a las organizaciones miembros respecto de las herramientas para conseguir estos fines.
- l) Promover la creación de centros de referencia de las distintas enfermedades poco frecuentes dentro del ámbito de los hospitales públicos.
- m) Promover la participación de FADEPOF como así también de sus organizaciones miembros en el trabajo conjunto que deberá hacerse con decisores gubernamentales,

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

industria y comunidad médica con el objeto de mejorar la calidad de vida de los afectados por EPF.

n) Otras funciones no contempladas en el estatuto siempre que tengan por objeto la difusión de las enfermedades poco frecuentes y la defensa e integración social de las personas afectadas por EPF.

FADEPOF agrupa a las siguientes organizaciones miembros:

- A.N.A.S. Apert, Asociación Nacional Argentina de Síndrome de Apert
- AAFHHT ,Asociación de Familias con HHT (Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria) o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
- ACELNEA, Asociación Civil Enfermos Lisosomales del NEA (Nor Este Argentino)
- ACTIRA , Asociación de pacientes de cáncer de tiroides de la República Argentina
- AjePof, Asociación Jujeña de Enfermedades Poco Frecuentes
- ALCEM, Asociación de Lucha contra la Esclerosis Múltiple
- ALUA, Asociación Lupus Argentina
- APEBI, Asociación para Espina Bífida e Hidrocefalia
- APEHI, Asociación Ayuda Pacientes con Enfermedad Hipofisaria
- ARACI, Asociación Rosarina de Afectados de Cistitis Intersticial
- Asociación Argentina de Angioedema Hereditario
- Asociación Argentina de EMTC, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
- Asociación Argentina de Esclerodermia y Reynaud
- Asociación Argentina de Histiocitosis
- Asociación Argentina de Narcolepsia e Hipersomnias
- Asociación Argentina de Neurofibromatosis
- Asociación Civil Ayuda al paciente con Inmunodeficiencia Primaria
- Asociación Civil Creciendo
- Asociación de Apoyo al Paciente con Enfermedad de Wilson
- Asociación de Padres de Niños con Enfermedad de Stargardt
- ASIRA , Asociación de Síndrome de Rett de Argentina
- Asociación para el Apoyo a los Enfermos de Huntington
- E.M.A. , Esclerosis Múltiple Argentina
- ELA , Asociación Esclerosis Lateral Amiotrófica República Argentina
- FENI, Asociación de Fenilcetonuria de Argentina
- Fundación Debra Argentina para la Epidermolisis Bullosa
- Fundación Más Vida de Crohn y Colitis Ulcerosa
- FAIAM, Fundación Miastenia Gravis
- FUNDATAL, Fundación Argentina de Talasemia

Además FADEPOF reúne a los siguientes grupos de pacientes:

- Acción Mitocondrial Argentina

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Acondroplasia de Argentina
- DIC, Diabetes Insípida Central
- Familias con Perthes en Argentina
- FundEPOC, Déficit de Alfa1 antitripsina
- GPATAX, Grupo de Pacientes con Ataxia
- Grupo de pacientes de Enfermedad de Pompe
- Hiperinsulinismo congénito
- Mal de Chiari
- Mucopolisacaridosis tipo VI
- Pacientes y familiares con MPSII-Argentina
- Quistes de Tarlov

Para poder alcanzar sus objetivos FADEPOF se ha propuesto realizar las siguientes actividades¹⁸²:

- a) Participación en los medios de información y comunicación para potenciar la visibilidad de sus organizaciones miembro
- b) Promocionar la asistencia socio-sanitaria con el fin de lograr la rehabilitación integral de los afectados por EPF.
- c) Impulsar la creación de Centros de Referencia en hospitales y centros de atención públicos y privados tanto a nivel nacional, provincial y municipal destinados a promover el diagnóstico precoz, la prevención y la atención de los pacientes de enfermedades poco frecuentes como así también ejerzan como centros de capacitación y consulta para la comunidad médica.
- d) Fomentar la formación e intercambio de conocimientos sobre la evaluación, valoración, comunicación y gestión de las EPF.
- e) Impulsar la creación de un registro de información estatal a nivel nacional, provincial y/o municipal sobre las EPF.
- f) Colaborar con los especialistas en los estudios de pacientes y familiares para el diagnóstico, así como en estudios epidemiológicos o de cualquier otro tipo que den una aproximación de la magnitud de la problemática.
- g) Colaborar con entidades nacionales e internacionales que desarrollen trabajos de investigación y difusión acerca de la problemática de las enfermedades poco frecuentes.

¹⁸² Disponible en http://fadepof.org.ar/downloads/acta_constitutiva.pdf

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

h) Y aquellas otras actividades, no contempladas en los presentes estatutos, que favorezcan la promoción, defensa e integración social y laboral de las personas afectadas de enfermedades poco frecuentes.

La página web de FADEPOF ofrece un listado¹⁸³ exhaustivo de EPF ordenadas alfabéticamente. También ofrece un listado de centros de referencia¹⁸⁴ especializados para cada una de las siguientes patologías:

- Angioedema Hereditario
- Histiocitosis
- Neurofibromatosis
- Baja talla en niños por cuestiones orgánicas
- Inmunodeficiencia Primaria
- Enfermedad de Wilson
- Enfermos de Huntington
- Espina Bífida e Hidrocefalia
- Talasemia
- Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
- Enfermedad Hipofisaria
- Quistes de Tarlov
- Ataxia
- Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber

FADEPOF ha trabajado en los últimos años en lograr la reglamentación de la Ley 26.689.

Para gozar de los derechos que establece la ley, es necesario la reglamentación desde el Poder Ejecutivo para establecer el cómo se implementará esta Ley Nacional y poner en marcha el programa de atención y capacitación que la Ley promueve.

Para ello FADEPOF ha encarado una campaña de apoyo superando en enero de 2013 las 79.500 firmas¹⁸⁵.

Existen otras asociaciones similares a la Fundación Geiser y FADEPOF en América Latina.

Estas son, entre otras:

- La Federación Colombiana de Enfermedades Raras, FECOER.

¹⁸³ Disponible en http://fadepof.org.ar/listado_epof

¹⁸⁴ Disponible en http://fadepof.org.ar/centro_referencia

¹⁸⁵ Disponible en <http://fadepof.org.ar/noticias/16>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- La Fundación CRONICARE de Colombia.
- La Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal, ACOPEL.
- La Asociación Española de Beneficencia de Guatemala.
- La Asociación Todos Unidos Enfermedades Raras (ATUERU) de Uruguay.
- La Fundación Augusto Turenne de Uruguay.
- La Fundación Ecuatoriana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal, FEPEL-DASHA.
- La Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER / Proyecto Pide un Deseo).
- La Organización Mexicana de Enfermedades Raras, OMER.
- La Comunidad Hispanohablante Mundo MARfan Latino de Venezuela.
- La Asociación Venezolana de Pacientes con Enfermedades Lisosomales, AVEPEL.
- La Asociación Paulista de Mucopolisacaridosis y Enfermedades Raras (APMPSE Raríssimas).
- El Grupo de Estudio de Enfermedades Raras GEDR de Brasil.

5.5.2. Las alianzas

En octubre de 2013, se realizó el "Primer Congreso Iberoamericano de Enfermedades Raras"¹⁸⁶, organizado por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y por la Asociación de Enfermedades Raras y otros Trastornos Graves del Desarrollo (D´Genes) el cual tuvo lugar en Totana (Murcia – España).

Europa estuvo representada por EURORDIS, participando activamente en el encuentro mediante el desarrollo de ponencias y proyectos conjuntos.

Durante la misma se desarrollaron los siguientes temas:

- Experiencias y Buenas prácticas en el trabajo con enfermedades raras (ER) en distintos países.
- Promoción y defensa de los derechos de las personas con ER y sus familias (acceso a la información, diagnóstico, tratamientos sanitarios y cuidados sociales para la plena integración social de las personas).
- Proyectos innovadores de acción social en ER (líneas de información y orientación; apoyo psicológico en ER, asesoramiento técnico, creación de redes de ayuda).

¹⁸⁶ <http://fadepof.org.ar/noticias>

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Fortalecimiento de las asociaciones de personas con ER (recursos y redes de participación en ER).
- Promoción de las ER en la agenda política de Europa, España y Latinoamérica
- Diseño de redes de coordinación entre los representantes de asociaciones de los diferentes países.
- Compartir información sobre el estado de la investigación en ER.
- Importancia de la comunicación en el Día Mundial de las ER 2014
- Experiencias innovadoras en la mejora del conocimiento/formación en enfermedades raras en diferentes países.

Este evento reunió a más de 15 países de Iberoamérica y de Europa y como resultado del mismo el 18 de octubre de 2013, se conformó la primer Alianza Iberoamericana de Enfermedades Raras, ALIBER.

La Junta Directiva de esta alianza está presidida por Juan Carrión, Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras y junto a él, se encuentran la vicepresidenta primera Paula Cristina de Brito Cardoso da Costa de la Federación de Enfermedades Raras de Portugal (FEDRA) y la vicepresidenta segunda Ana María Rodríguez de la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes.

Según su estatuto, tiene como fin *"crear un espacio de trabajo, intercambio y convivencia internacional en materia de Enfermedades Poco Frecuentes (en adelante EPOF) a favor de las personas afectadas, allá donde la alianza iberoamericana de Enfermedades Raras (en adelante ALIBER) tenga presencia"*.

A través de ALIBER se busca establecer una línea de trabajo conjunta con todos los países iberoamericanos entendiendo la importancia de conectarse globalmente y de concretar proyectos que ayuden a ser "tejedores de redes".

Según lo comunicado en un informe de prensa realizado con motivo de la 8va. Feria de las Américas en España, el Servicio de Información y Orientación de FEDER atendió 4723 consultas procedentes de todos los países del Sur y Centro América, siendo Argentina, Méjico y Colombia los tres países que más consultaron¹⁸⁷.

¹⁸⁷ Disponible en <http://aliberorg.wordpress.com/>

"La democracia nunca es una cosa hecha. La democracia siempre es algo que debe estar haciendo una nación".

Archivald MacLeish

5.6. Los hallazgos en el trabajo de campo.

Durante la investigación, se realizaron dieciséis entrevistas. Los resultados se presentan de manera de atender a los objetivos de la investigación.

Los entrevistados son todos referentes en los aspectos y áreas vinculantes al tema de investigación con lo cual puede inferirse que la información recolectada es pertinente y calificada. A modo de detalle, uno de los entrevistados manifestó: *"Son escasos los expertos en esta materia en el país y no pienso que una opinión mayoritaria sea necesariamente la más acertada, en los últimos 4 mundiales de Orphans solo me he cruzado con tres Argentinos. Mi recomendación es que las conclusiones de la encuesta se ponderen en los antecedentes del encuestado"*.

Nueve de los referentes realizan simultáneamente tareas de docencia a nivel académico. Seis de ellos están o han estado con anterioridad en la función pública en diferentes dependencias del Estado. La opinión de los laboratorios de especialidades medicinales y de las cámaras que los agrupan está reflejada en el cuestionario y en las entrevistas.

5.6.1. Respuestas al cuestionario administrado.

Doce de los dieciséis entrevistados completaron el cuestionario prediseñado, dos de ellos lo hicieron conjuntamente por tal motivo se consideró como 1 único resultado.

Los gráficos se realizaron conforme a las 11 respuestas obtenidas. Para conocer en detalle las respuestas de los distintos referentes, ver Anexos.

Según lo definido en el punto 4.1, el interés de esta investigación radica en indagar acerca de los incentivos para la investigación, desarrollo y registro de medicamentos caracterizados por su orfandad. Para ello se definieron cuatro categorías de incentivos: económicos, regulatorios, operativos (con tres sub-categorías) y comerciales. A su vez, se abordaron aspectos relacionados con las percepciones de los entrevistados respecto a cuestiones consideradas clave.

El Gráfico 13, muestra la coincidencia de los entrevistados en la necesidad de desarrollar incentivos en el marco de una política pública.

Particularmente la totalidad de los encuestados coincide en que el crédito fiscal¹⁸⁸ funciona como un buen incentivo para la investigación (IE), un entrevistado afirma que es necesario cubrir los costos de las etapas de riesgo, es decir hasta la fase 2 clínica; todos los referentes pertenecientes a empresas farmacéuticas creen fundamental la simplificación del proceso de registro y autorización (IR); 9 de ellos agrega el registro simultáneo en países del Mercosur (IC) aunque una pequeña minoría lo define insuficiente y propone extender a países de América Latina y el Caribe. En este sentido uno de los entrevistados afirma que *"no se trata de simplificar solamente sino de armonizar regionalmente los requerimientos regulatorios para que los estudios hechos en el país tengan reconocimiento de los países de la región y se evite la repetición de los mismos por motivos regulatorios. Por otra parte, en la práctica la repetición es imposible en muchas de las enfermedades raras"*. Además agrega que *"Mercosur es insuficiente. Hay que considerar una región armonizada de los 28 países de América latina y el caribe como para alcanzar mercados de 200.000 (sic. personas) o algo más"*.

Ocho de los once entrevistados considera como relevantes otros incentivos económicos y comerciales tales como las ayudas de investigación, las compras públicas y la exclusividad por un lapso de tiempo en el mercado y consideran necesario el desarrollo de las variables operativas tales como la generación de plataformas virtuales de información y

¹⁸⁸ Etimológicamente, las dos palabras que lo conforman proceden del latín. Crédito es un vocablo que proviene del verbo latino *credere* que puede establecerse que es sinónimo de "creer". Fiscal, procede del sustantivo latino *fiscus* que puede traducirse como "cesto".

El concepto de crédito fiscal tiene varios usos, en general vinculados a los distintos países. Puede hacer referencia, por ejemplo, a la posibilidad que tiene una empresa de reducir los impuestos que abona en su país a través de aquellos que pagó a un gobierno extranjero por alguna operación de comercio internacional.

El crédito fiscal es el monto que una empresa ha pagado en concepto de impuestos al adquirir un producto o insumo y que puede deducirlo ante el Estado al momento de realizar una reventa.

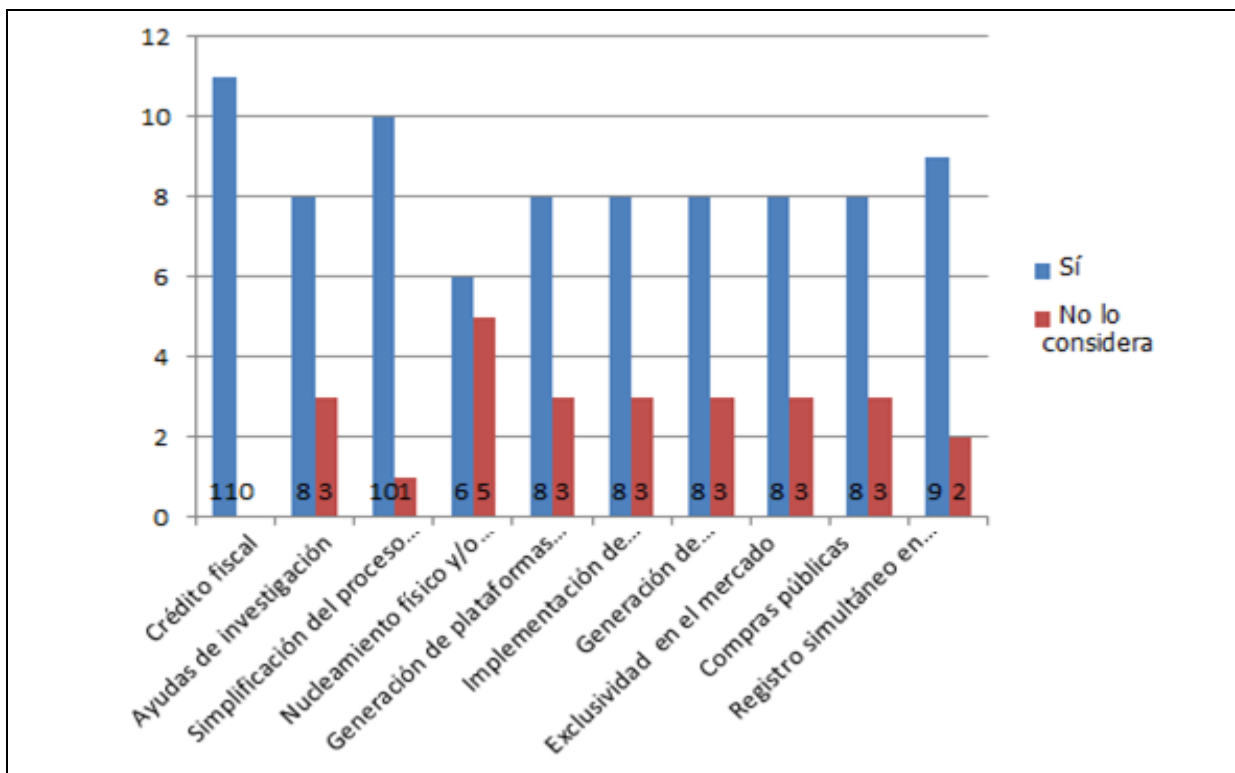
En otras palabras, puede afirmarse que el crédito fiscal es un monto en dinero a favor del contribuyente. A la hora de determinar la obligación tributaria, el contribuyente puede deducirlo del débito fiscal (su deuda) para calcular el monto que debe abonar al Estado.

El gobierno puede instrumentar distintos programas para el uso del crédito fiscal (que, en todos los casos, será un monto de dinero a favor del contribuyente, que puede ser una empresa o una persona).

En el caso de Argentina existe lo que se conoce como Programa de Crédito Fiscal para Capacitación. En concreto, el mismo se define como un instrumento que se otorga a las distintas compañías y empresas del país para que puedan obtener reintegros en base a las inversiones que lleven a cabo en lo que se refiere a la capacitación de los trabajadores que posee.

entrenamiento en el uso de estos medicamentos; la implementación de plataformas virtuales de información y capacitación; y la generación de guías/protocolos de tratamiento y seguimiento para una adecuada instrumentación de una política pública.

Gráfico 13. Incentivos



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

Con respecto al nucleamiento de enfermos en centros especializados (variable operativa), las respuestas fueron diversas. Algunos desconocen los resultados de esa estrategia aunque la encuentran dificultosa por la dispersión geográfica y falta de acceso de muchos a mecanismos de comunicación como internet, telefonía inteligente además de la necesidad de cooperación de los médicos intervinientes para que deriven sus pacientes a esos centros. Otro referente considera necesario realizar el análisis específico por enfermedad y menciona al Hospital Fatale Chabén para el caso de Chagas como un muy buen ejemplo de esto.

Un tercer grupo está de acuerdo con esta iniciativa que entiende sería eficiente y una manera de manejar inteligentemente los recursos económicos y ofrecer a los pacientes gente capacitada en ese tema.

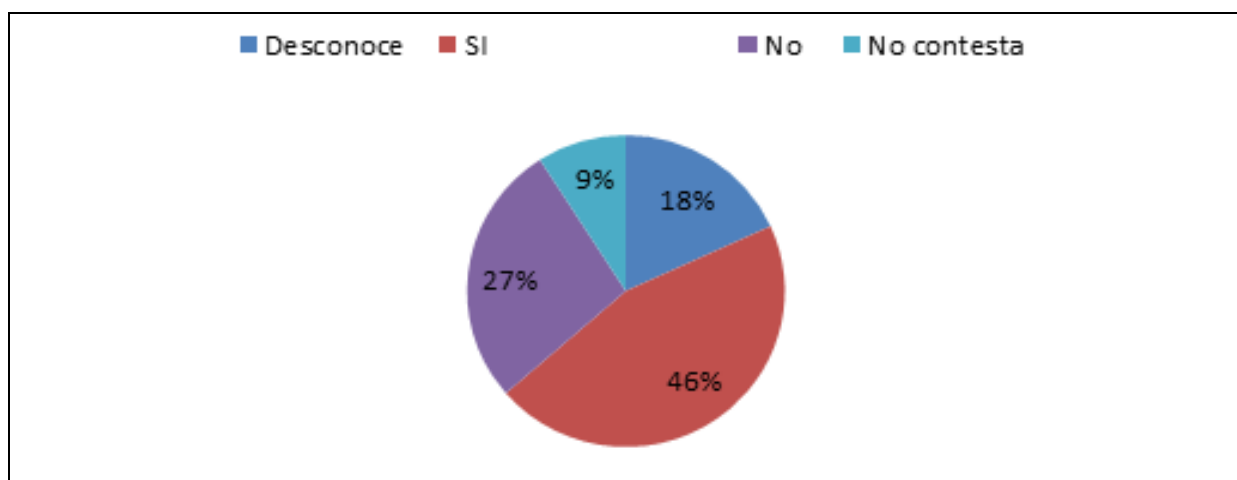
Para profundizar sobre las variables operativas referentes a la implementación de plataformas virtuales de información, entrenamiento y capacitación se consultó si existen

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Centros Especializados de Información (CEI), sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre al personal del equipo de salud y para los enfermos y su entorno inmediato.

Menos de la mitad de los encuestados afirma conocer centros de información destinados al equipo de salud mientras que los restantes o bien afirma que no existen o desconoce su existencia.

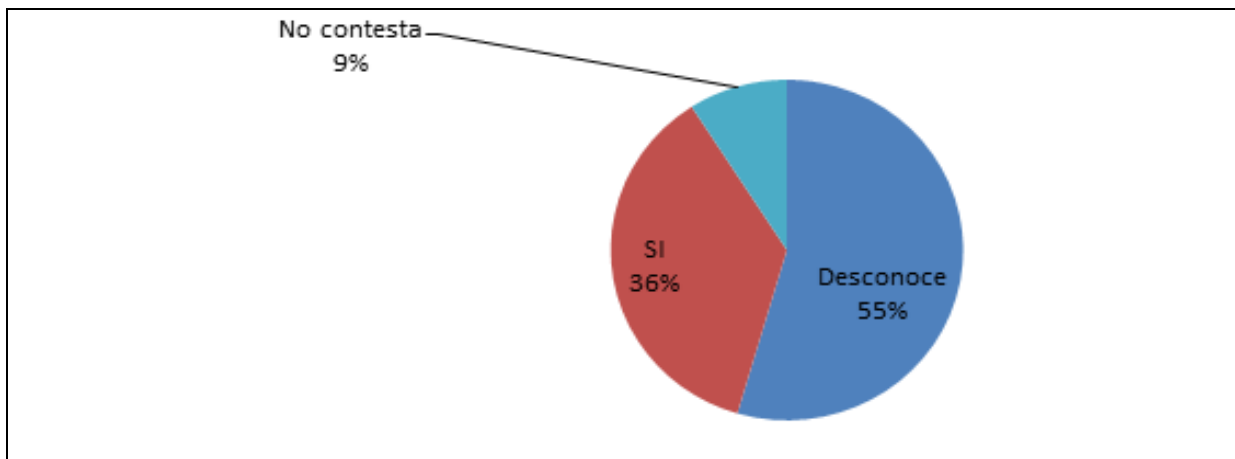
Gráfico 14. ¿Existen CEI sobre el uso de medicamentos para enfermedades huérfanas destinados al personal de salud?



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

Respecto a CEI sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre para los enfermos y su entorno inmediato solo cuatro de los encuestados refiere conocer la existencia de estos centros y más de la mitad, desconoce su existencia.

Grafico 15. ¿Existen CEI sobre el uso de medicamentos para enfermedades huérfanas destinados al paciente y su entorno inmediato?



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

En cuanto a las guías y protocolos existentes para el seguimiento y tratamientos de las patologías huérfanas, ocho desconocen si las mismas son suficientes, uno afirma que son suficientes dependiendo de la patología y en un solo caso se afirma que no son suficientes, aclarando que la gran mayoría de las enfermedades carece de guías y de información actualizada y supervisada por expertos.

Respecto a enunciar otros incentivos diferentes a los del cuestionario y que considere de interés o relevante, dos de los encuestados hacen referencia a la protección intelectual que puede estar dada por otorgamiento de patente o por exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo.

También se propone, Consorcio de Compras.

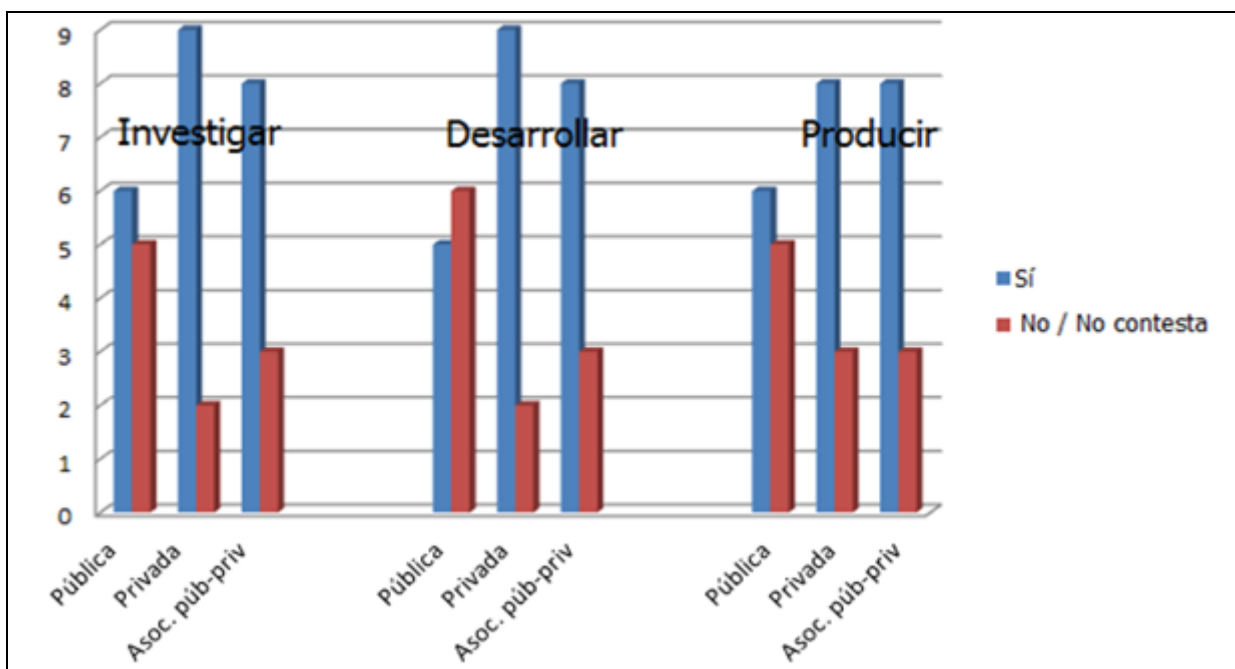
Otro encuestado señala la cooperación internacional y el trabajo con expertos en políticas de enfermedades raras. En ese sentido otro afirma y agrega como fundamental *"la estandarización de la calidad en la recolección de los datos así también como en el archivo de los mismos, lo que implica un trabajo internacional conjunto y que podría instrumentarse desde los organismos internacionales relacionados con la salud pública como OMS/OPS"*.

Otro encuestado indica la necesidad de *"involucrar al sistema público de salud en la investigación clínica. También el estimular la inversión en bioterios y fortalecer la normativa estableciendo además la habilitación obligatoria para generar modelos animales para*

pruebas de concepto y estudios pre clínicos .Regular las buenas prácticas de laboratorio (GLP) de manera similar a los EE.UU. ”.

La investigación buscó ampliar y determinar si los laboratorios de producción pública (PP), la industria farmacéutica privada (IFP), o ambos asociados (IFP+PP) debían investigar, desarrollar y producir estos medicamentos caracterizados por su orfandad.

Gráfico 16. Quien debe investigar, desarrollar y producir medicamentos huérfanos.



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

La mayoría considera que la industria farmacéutica privada debería ocuparse de investigar y desarrollar estos medicamentos.

Sin embargo respecto a investigar, un encuestado refiere que *"en otros países lo que mejor funciona son los centros oficiales o privados de investigación conectados con la industria y asistencia gubernamental, todos en un plan maestro en conexión con el know how internacional"*. Y afirma, *"en productos huérfanos no hay margen para las experiencias solitarias ni planes desalineados"*.

En ese sentido, el gráfico 16 expone que los entrevistados coinciden y consideran además, a la asociación público – privado como una excelente estrategia para investigar, desarrollar y producir estos medicamentos.

Uno de los referentes manifiesta *“todos deberían poder hacerlo, pero en estas cuestiones donde hay tanto impacto social con menos rédito económico, creo que el estado debería impulsarlo con una política de unión entre lo público y lo privado, manteniendo nivel de producción, de investigación y los menores costos posibles. No creo que deba ser un patrimonio de producción pública o privada, creo que tiene que haber una interrelación entre lo público y lo privado para lograr mejores estándares”*.

En consonancia con esto, podemos referir en la Argentina el desarrollo del medicamento para la enfermedad de Chagas.

En los últimos años, cuestiones financieras sumadas a la falta de interés comercial en la enfermedad de Chagas, una enfermedad encuadrada dentro de las desatendidas en el mundo y como ES en nuestra legislación llevó a la única compañía farmacéutica multinacional productora a discontinuar en 2004 la elaboración del benznidazol, fármaco utilizado para combatirla. Esta compañía transfirió en ese mismo año la producción al laboratorio de producción pública brasileño LAFEPE (Laboratorio Farmacêutico do Estado de Pernambuco). A partir de este hecho, los programas de Chagas de todo el continente dejaron de depender de un monopolio privado para pasar a depender de nuevamente de un único laboratorio farmacéutico que producía los comprimidos de benznidazol, el laboratorio público brasileño LAFEPE.

A fines de 2011, LAFEPE manifiesta la imposibilidad y dificultad para asegurar el suministro del fármaco y nuevamente se produce el desabastecimiento a nivel mundial, dejando a los más de 10 millones de pacientes sin tratamiento.

El tratamiento con benznidazol es posible y seguro, tanto en la fase aguda como en la crónica, si se acompaña del seguimiento médico adecuado siendo Argentina, Bolivia y Paraguay los países con mayor prevalencia de la enfermedad.

En el año 2012 por iniciativa del Ministerio de Salud de la Nación, y a través de la colaboración pública – privada, la Argentina logra producir íntegramente desde su síntesis el benznidazol recuperando para todos los países afectados el tratamiento específico.

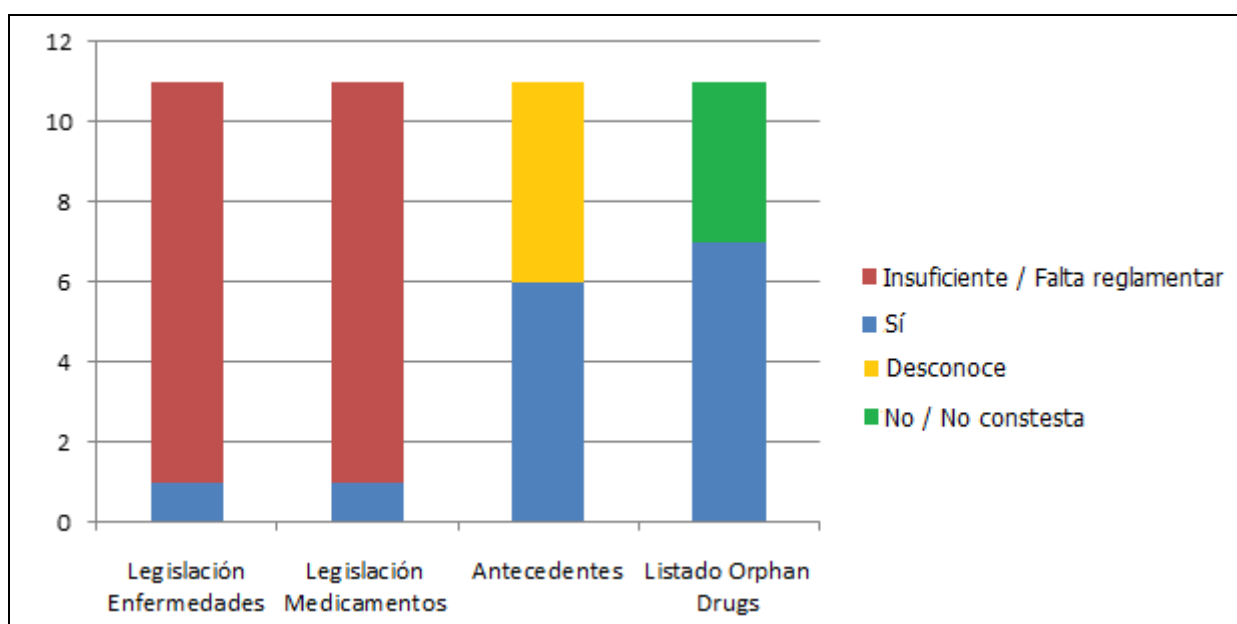
El MSAL le asignó carácter prioritario dentro de su política sanitaria e impulsó y apoyó el proyecto pero sin aportes financieros, estos fueron provistos por los laboratorios

participantes y coordinados íntegramente por una organización de la sociedad civil dedicada a luchar contra las enfermedades desatendidas¹⁸⁹.

Según las últimas estimaciones de la OPS para 2006, en Argentina habría entre 1,6 y 2 millones de infectados. Actualmente ocho provincias argentinas y seis departamentos de Santiago del Estero han certificado la interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad. Es así que, recientemente y en el marco de la 67° Asamblea convocada por la OMS la directora de OPS Clarissa Etienne, elogió los avances argentinos en el control de Chagas y designó al Centro Chagas de Santiago del Estero como referente mundial en la materia para la investigación y formación de recursos humanos en la especialidad (Salud para todos, 2014).

Otro de los aspectos sobre los cuales se buscó la opinión de los referentes es la legislación. Las respuestas pueden observarse en el Gráfico 14 a continuación.

Gráfico 17. Legislación en la Argentina.



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

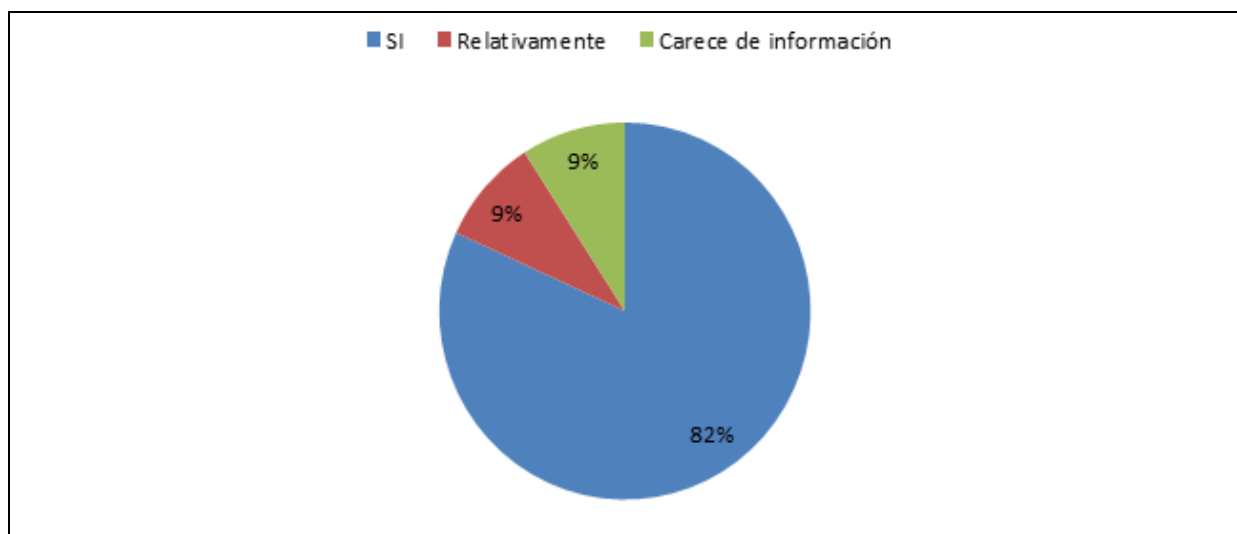
La mayoría de los entrevistados entienden que al momento de generar las normas se toman en cuenta los antecedentes internacionales y están de acuerdo con la generación de un

¹⁸⁹ La Fundación Mundo Sano coordinó el proyecto y los laboratorios argentinos MAPRIMED y ELEA realizaron la síntesis y la producción del benznidazol, respectivamente.

listado de medicamentos para enfermedades caracterizados por su orfandad de manera similar al listado de medicamentos esenciales.

El 91% de los que completaron el cuestionario entiende que la legislación es insuficiente o sin reglamentar tanto para enfermedades huérfanas como para medicamentos huérfanos. Respecto al empoderamiento la mayoría lo considera importante para el avance de políticas públicas sobre ER, desatendidas y sus tratamientos, ver Gráfico 18.

Gráfico 18. Empoderamiento: ¿es importante para el avance de una política pública?



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

En cuanto a la participación de las asociaciones de pacientes en la Argentina, las respuestas fueron muy dispersas.

Poco más de la mitad de los entrevistados considera que estas organizaciones trabajan en sensibilización y acompañamiento de pacientes y familiares en diferentes maneras.

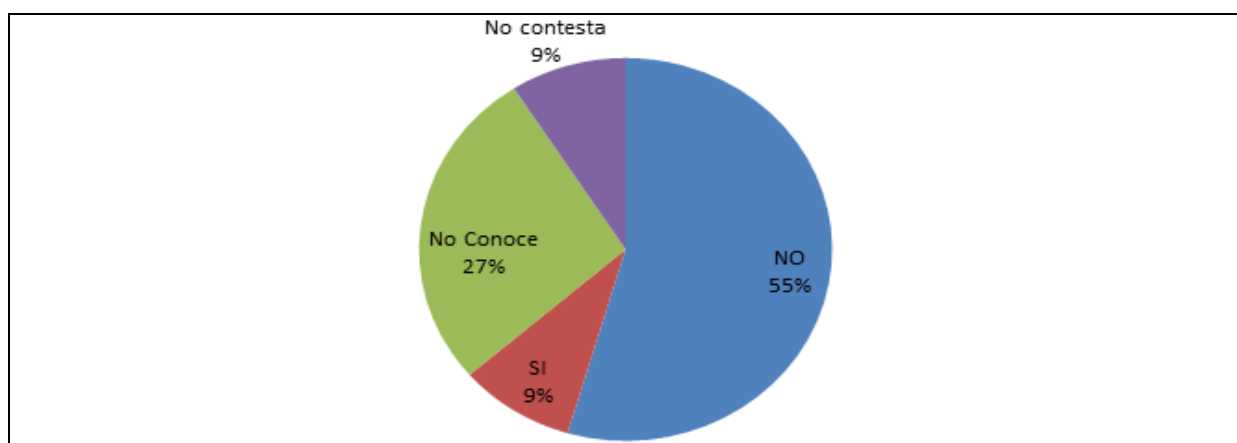
Un referente afirma que *“son grandes promotoras de legislación, de información y contención a estos enfermos y a sus familiares”* mientras otro afirma que *“generan presión política sin demasiado éxito”*.

Otro afirma que, *“muchas son ideadas y sostenidas por intereses comerciales, que carecen de alcance integral, integración con sus pares del exterior, conciencia de trabajo colectivo ya que solo se ocupan de la condición específica y esto les resta capacidad operativa. En el exterior han funcionado mejor las organizaciones de pacientes paraguas, o sea aquellas que sostienen al conjunto de enfermedades raras”*. Reconoce en la Argentina a una organización

de alcance latinoamericano y de adecuada inserción internacional nombrando a la Fundación GEISER.

Uno de los problemas manifestados durante las entrevistas es la falta de formación continua (Gráfico 19) en el equipo de salud con respecto a enfermedades huérfanas y medicamentos huérfanos.

Gráfico 19. Formación en el equipo de salud respecto a enfermedades y medicamentos huérfanos: ¿se imparte?



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

Apenas un único entrevistado asevera que en alguna cátedra o en alguna maestría se introduce el concepto de "Medicamento Huérfano".

El resto de los entrevistados desconoce o niega la inclusión del concepto de orfandad en la formación de grado y de pos grado.

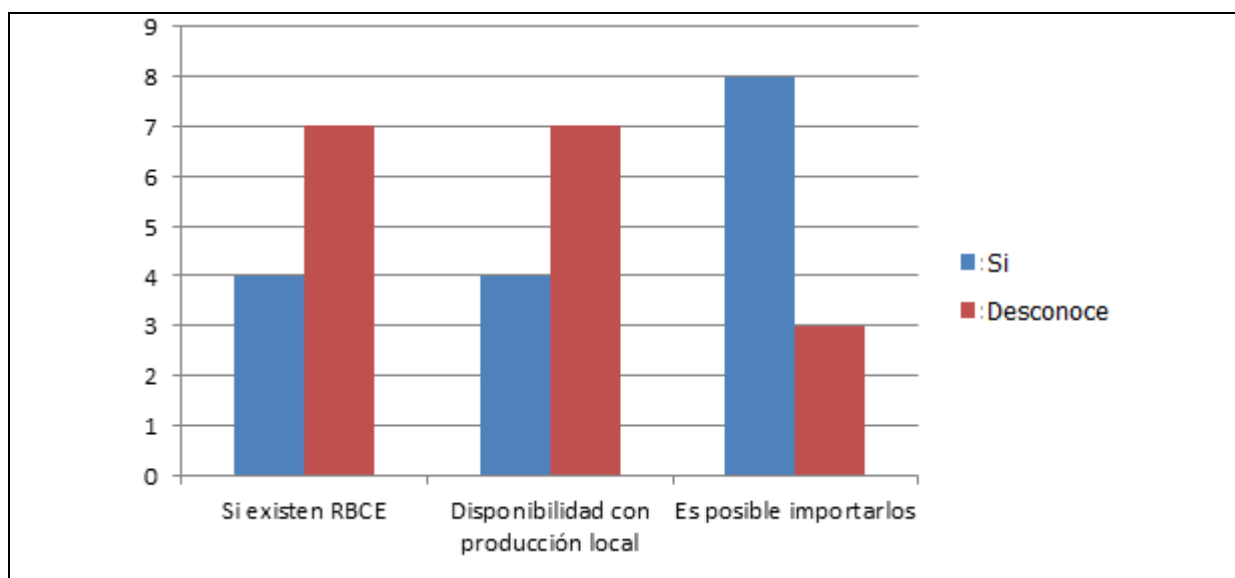
En cuanto a la consulta acerca de si existe en Argentina un listado de EPF y de ES, 6 de los 11 entrevistados refieren que no lo sabe o no contesta. Otros refieren que el MSAL ha desarrollado listados pero incompletos o bien la existencia de listados no oficiales.

Respecto a si conoce la realización de un relevamiento epidemiológico sobre estas enfermedades 9 de 11 afirman que no o bien desconocen que se haya efectuado.

Un referente afirma que hay estudios parciales, aislados, no auditables y con importantes sesgos de diseño no existiendo datos confiables.

Otro aspecto planteado a través de las entrevistas, es la disponibilidad de medicamentos huérfanos.

Gráfico 20. Disponibilidad de medicamentos huérfanos.



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

Conforme a los datos obtenidos el Gráfico 20 muestra que solo 4 de los entrevistados dijo saber que ya existen o están en proceso de registros medicamentos bajo el régimen de Condiciones Especiales y que existen medicamentos huérfanos de producción local. Los restantes no están al tanto.

Respecto a si es posible importarlos de manera expeditiva casi el 75% coincide que es posible, aunque sólo bajo el régimen de "uso compasivo" o cuando cuenta con registro en la ANMAT (ver Gráfico 20).

Respecto a si los servicios de salud cubren los costos de los tratamientos sólo tres refieren que solo en algunos casos pero no siempre. Un encuestado dice que "*se cubren mejor a quienes viven en centros urbanos y tienen mayor conocimiento, poder adquisitivo o posibilidades de judicialización. La situación actual es muy inequitativa*".

Otros 3 refieren que son cubiertos generalmente por seguros de salud privados o por obras sociales que reciben compensación desde la ex Administración de Programas Especiales, o bien vía proceso de judicialización. Los restantes o bien no contestan o lo desconocen o bien aseguran que no son cubiertos.

Respecto a si existen políticas en la Argentina de promoción de I&D para enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad una amplia mayoría afirma conocerlas.

Uno de los entrevistados hace referencia a la Ley Nacional 26.689 y a la necesidad de su reglamentación.

Otro refiere que está dentro del Plan Argentina Innovadora 2020 del MINCyT (Ministerio de Ciencia y Técnica), dentro del sector estratégico Salud.

La premisa: *"Focalizar el desarrollo tecnológico e innovación para la producción de Kits de diagnósticos, vacunas y tratamientos con foco en enfermedades infecciosas olvidadas o relevantes para nuestro país como Chagas y Dengue"*. Sin embargo, desconoce si existe una política nacional de Medicamentos Huérfanos dentro del MSAL.

Cuando se preguntó acerca de la existencia de un plan de desarrollo de medicamentos para enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias en la Argentina, más del 80% de los entrevistados refirió no tener conocimiento. Sin embargo, uno de los entrevistados manifestó que *"en la Argentina y en el marco del Plan Argentina Innovadora 2020 del MINCyT se han concretado algunas iniciativas como el Premio Sanofi – Conicet, incentivo a la Innovación en enfermedades huérfanas para lograr avances tecnológicos en tratamientos, productos y medios de diagnóstico para enfermedades tales como Chagas, Malaria, Dengue, Leishmaniasis, Tuberculosis y Fiebre Hemorrágica Argentina"*.

Agrega, *"en marzo de 2013, tres investigadores recibieron 800.000 pesos para poner en marcha el prototipo de vacuna oral contra la enfermedad de Chagas. Además existen fondos FONTAR otorgados a telemedicina para el tratamiento de la epilepsia; también para el desarrollo de un larvicida biológico y ecológico para combatir el dengue"*.

En ese sentido, el INTI¹⁹⁰ – Plásticos en conjunto con el Centro de Investigación de Plagas e Insecticidas (CIPEIN), se encuentra actualmente ensayando 1.500 ovitrampas larvicidas en la localidad jujeña de Caimancito para lograr el control del vector de transmisión del Dengue, el mosquito *Aedes aegypti* (Salud para todos , 2014).

Las ovitrampas son recipientes plásticos que contienen un compuesto activo que se libera de forma controlada desde el plástico hacia el agua de cría, interrumpiendo el desarrollo de la larva a mosquito. Este compuesto es un larvicida que ha demostrado presentar alta selectividad, muy baja toxicidad en mamíferos y ha sido recientemente recomendado por la OMS para ser utilizado en aguas de consumo humano.

¹⁹⁰ Instituto Nacional de Tecnología Industrial.

Por otro lado, las ovitrampas se complementan con una nueva formulación fumígena desarrollada por el CIPEIN (CITEDEF¹⁹¹- CONICET¹⁹²).

Se trata de una tableta que libera en forma de humo una sustancia activa que elimina las formas voladoras adultas del mosquito con una eficiencia mayor al 95%. Ambos elementos pueden ser usados simultáneamente dentro de las viviendas lo que resulta fundamental ya que el mosquito tiene hábitos domiciliarios y la transmisión del dengue es predominantemente doméstica.

5.6.2. Entrevistas.

El primer entrevistado fue la entonces presidente de FADEPOF la Sra. Ana María Rodríguez, secretaria y miembro fundador de la asociación Argentina de Histiocitosis y vicepresidente segunda de Aliber quien expresó enfáticamente la necesidad de reglamentar la Ley 26.689. Según sus afirmaciones, esta norma protege a los 3 millones de personas que conviven con estas afecciones en el país. Manifiesta que es importante su reglamentación ya que contempla la puesta en marcha del programa de asistencia integral, el acceso temprano al diagnóstico y al tratamiento, la contención a los enfermos y sus familias junto a la participación activa en las mesas de trabajo; la capacitación médica y la creación de centros de referencia a nivel nacional además de otros elementos clave.

La Ley fue promulgada en el 2011 no habiendo sido reglamentada hasta el momento.

La Cámara Argentina de Especialidades Medicinales, CAEMe que agrupa a los Laboratorios transnacionales prefirió no contestar el cuestionario predeterminado, aportando a esta investigación los datos en cifras referentes a la información sobre investigación clínica en general es decir no específica para estas enfermedades, la cual comprende la efectuada para el desarrollo de nuevos fármacos y para fármacos ya comercializados incluyendo a nuevos ensayos y ensayos en actividad.

Los datos refieren a un universo de 22 laboratorios farmacéuticos instalados en la Argentina.

¹⁹¹ Instituto de Investigaciones Científicas y Técnicas para la Defensa.

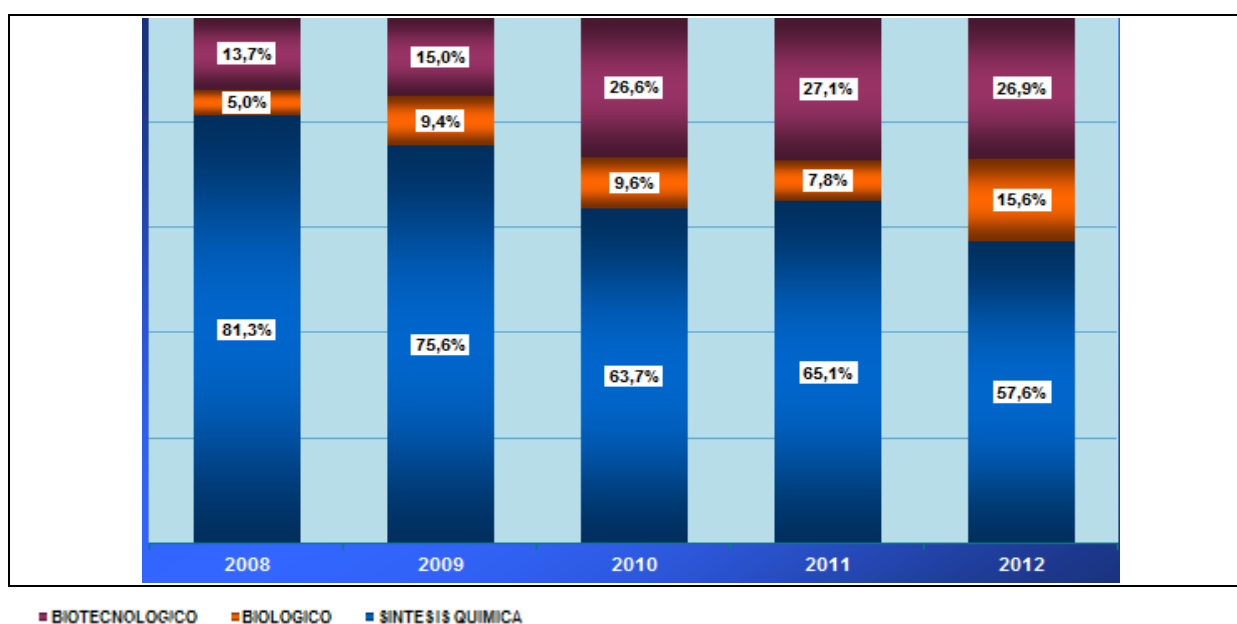
¹⁹² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Según el área de conocimiento el 27,3% de las Becas son otorgadas al área de Ciencias Biológicas y de la Salud. Disponible en: <http://www.conicet.gov.ar/becarios/>

El período bajo análisis se extiende desde el año 1998 al 2013, primer cuatrimestre. Según los datos aportados entre 2002-2011, la ANMAT aprobó 1.002 ensayos clínicos patrocinados por laboratorios farmacéuticos instalados en la Argentina.

De este total, el 96% pertenecen a empresas de investigación asociadas a CAEMe.

El gráfico 21 a continuación, muestra el incremento porcentual en el tiempo de estudios que involucran a productos biotecnológicos y biológicos comparativamente con los de síntesis química.

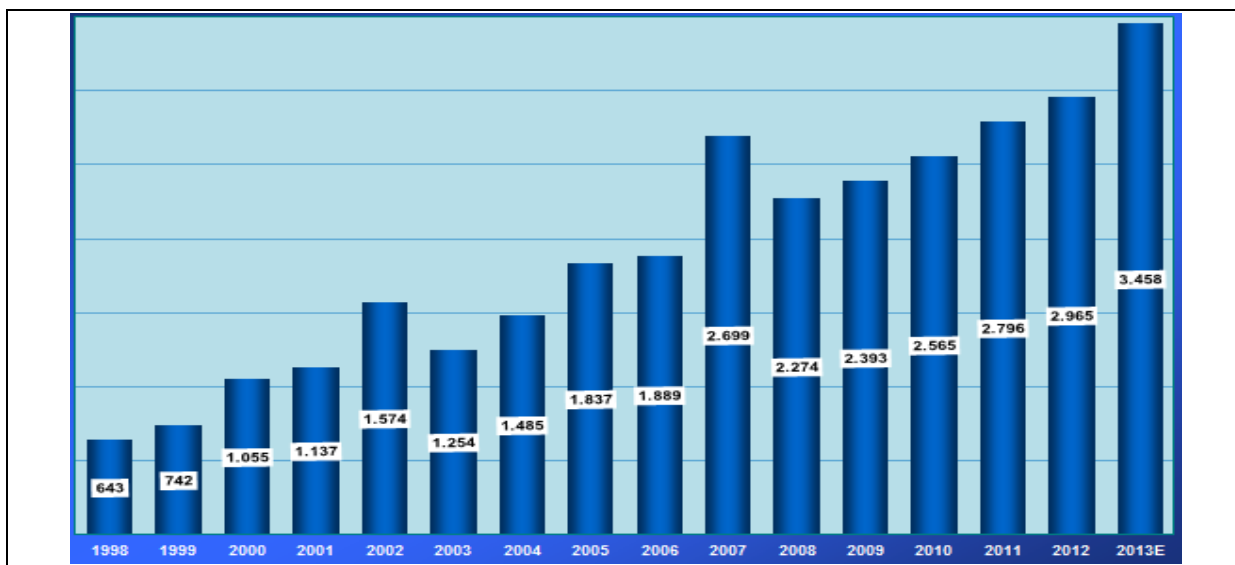
Gráfico 21. Evolución porcentual de los estudios según tipo/naturaleza de producto.



Fuente: CAEMe, en base encuesta. Reproducción permitida.

Otro dato aportado es el número de centros que involucran los estudios y que se presenta en el Gráfico 22 a continuación.

Gráfico 22. Cantidad de centros en investigación clínica.

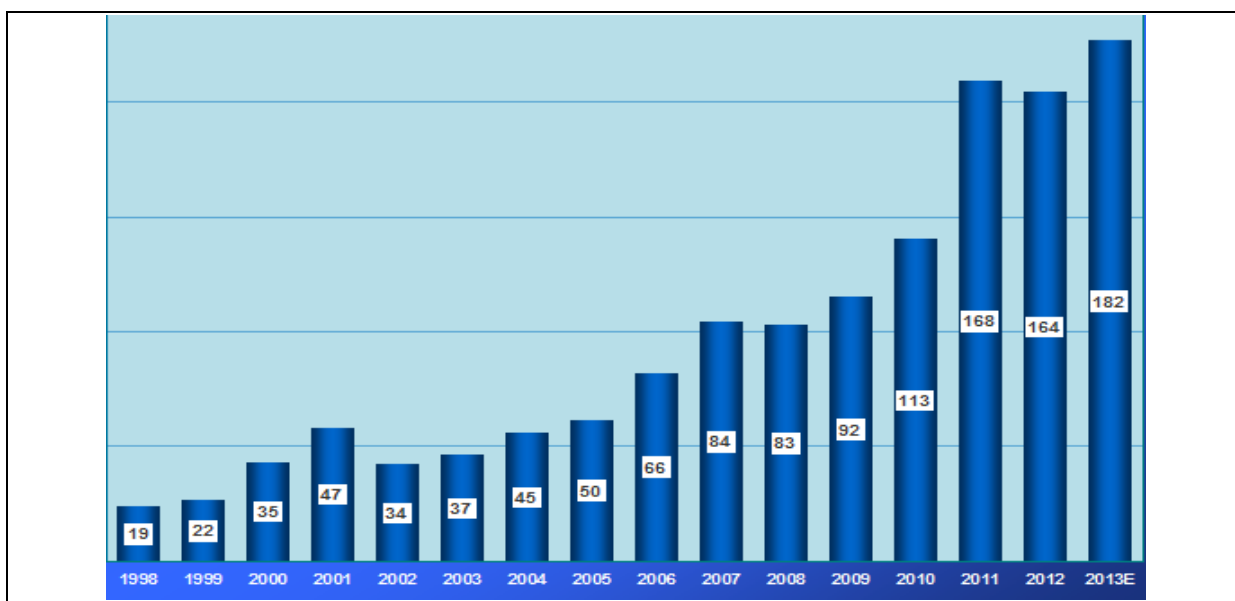


Nota: Puede haber duplicidad dado a que un centro puede participar en más de un ensayo clínico

Fuente: CAEMe, en base encuesta anual de investigación clínica. Reproducción permitida.

La encuesta expone además, la inversión en millones de dólares (ver Gráfico 23 a continuación) la cual para el primer cuatrimestre del año 2013 arrojaba una cifra de 182 millones siendo esta la más elevada desde el año 1998 (se invertían entonces 19 millones de dólares) y siendo casi un 11% superior comparado con el total invertido durante el año 2012.

Gráfico 23. Inversión en millones de dólares.



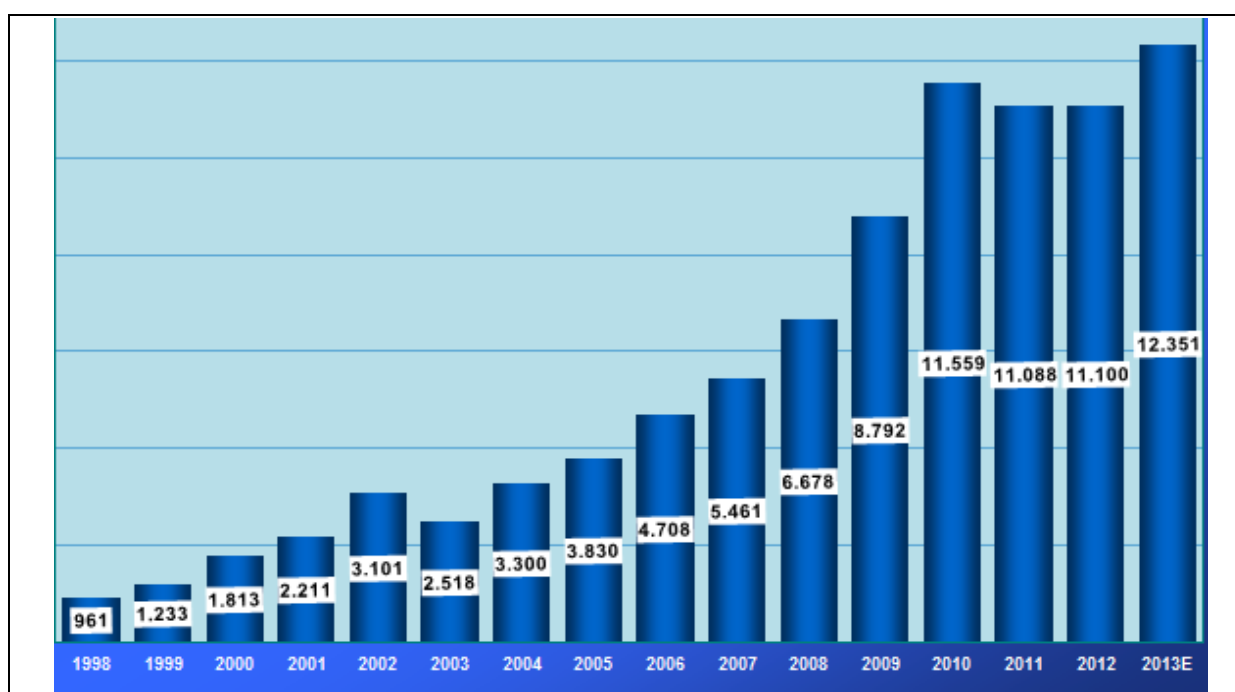
Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Fuente: CAEMe, en base encuesta anual de investigación clínica. Reproducción permitida.

Otra cuestión planteada es el personal contratado en los estudios clínicos.

Si bien el número no es igual a empleo generado ya que un profesional puede trabajar en más de un ensayo clínico el gráfico 24 (ver página siguiente) muestra como el número también se fue incrementando en el tiempo alcanzando en el primer cuatrimestre del año 2013 la cifra record de 12.351 siendo esta casi trece veces mayor a la totalizada en el año 1998 cuando alcanzaba un número de 961 personas contratadas.

Gráfico 24. Personal contratado en investigación clínica.



Fuente: CAEMe, en base encuesta anual de investigación clínica. Reproducción permitida.

Finalmente, el presente trabajo pretende captar la visión y conocer la opinión en este tema de ex Ministros de Salud de la Nación Argentina.

La primer pregunta que se formuló a ambos fue si considera que la Argentina debe desarrollar en el corto tiempo una política pública para el tratamiento de enfermedades huérfanas que contemple entre otros aspectos el estímulo para la I&D, registro y comercialización de medicamentos y otros productos sanitarios destinados al diagnóstico y / o tratamientos de estas enfermedades.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Para el Dr. Ginés González García¹⁹³ *"es fundamental que Argentina avance en un clara política para garantizar la disponibilidad de medicamentos para enfermedades huérfanas (raras y desatendidas), dado que el sistema de precios y mercado –además de las patentes– han demostrado no resolver el problema de I&D, disponibilidad y acceso a estos medicamentos. Cuando el mercado no resuelve, es el Estado quien debe intervenir. En otros países –especialmente los desarrollados– hay políticas regulatorias que motivan la inversión privada en estos productos, aunque tampoco han sido suficientes. La sola existencia de leyes o normas no alcanzan para que ocurran las políticas de Estado, hace falta trabajar en el consenso con todos los actores y sectores para comprender juntos la necesidad de avanzar en estas discusiones"*.

El Dr. Héctor J. Lombardo¹⁹⁴ considera que *"las enfermedades huérfanas pueden visualizarse como problemas sanitarios y realmente lo son, o como nichos de mercado no explotado porque las inversiones en I&D a las grandes compañías farmacéuticas no les resulta rentable.*

Visto desde el problema sanitario, Argentina tiene prioridades mayores que podría resolver/paliar con menos recursos, intensificando el trabajo que se sabe debe hacerse (muerte materno- infantil; enfermedad de Chagas; tuberculosis; dengue; etc.).

¹⁹³ Dr. Ginés González García, Ministro de Salud de la Nación entre 2002 y 2007. Médico Cirujano. Diplomado en Salud Pública de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Nacional de Buenos Aires con especialización en Administración en Salud; Especialista en Salud Pública del Consejo de Médicos de Córdoba; Diplomado como Médico Sanitarista en la Academia Nacional de Medicina y Magíster en Sistemas de Salud y Seguridad Social de la Universidad Nacional de Lomas de Zamora y la Fundación ISALUD con la Tesis "Políticas de Medicamentos basadas en la demanda". Asimismo, obtuvo un reconocimiento como "Doctor Honoris Causa" de la Universidad de Morón. Desde 1988 a 1991 se desempeñó como Ministro de Salud de la Provincia de Buenos Aires en la gobernación de Antonio Cafiero. A partir de 1991 hasta 2002 estuvo al frente de la Fundación Isalud, desde donde desarrolló varios programas sanitarios. En enero de 2002, fue nombrado como Ministro de Salud de la Nación durante el gobierno del Presidente Eduardo Duhalde en momentos en que el país se encontraba inmerso en una profunda crisis política, social y económica. El cargo fue ratificado en 2003 por el Presidente Néstor Kirchner. Desde diciembre de 2007 es Embajador Extraordinario y Plenipotenciario de la República Argentina ante el Gobierno de Chile. En 2013 recibió el Premio Konex- Diploma al Mérito en la disciplina Salud Pública.

¹⁹⁴ Dr. Héctor José Lombardo, Ministro de Salud de la Nación entre 1999 y 2001 durante la presidencia de Fernando De La Rúa. Médico especialista en Clínica Médica, Reumatología y Médico Sanitarista. Se desempeñó como Director General de Hospitales de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, Concejal, Vicepresidente y Presidente de la Comisión de Salud del antiguo Concejo Deliberante de la Ciudad de Buenos Aires. Fue Coordinador General de los equipos de salud de la Alianza y, antes de asumir como ministro de Salud, se desempeñó como Secretario de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Como nicho de mercado puede ser un enfoque interesante. El mundo da recursos importantes para el desarrollo de tecnologías que aborden esta temática cuya incidencia es baja; pero si se plantea una globalización en el tratamiento reuniendo casos en distintos países, puede resultar una propuesta muy tentadora y rentable incluso por el hecho de obtener el aporte de subsidios internacionales destinados a la investigación y desarrollo.

El mayor aporte que podría hacer el estado argentino sería identificar los equipos de investigación trabajando en esta línea, las pequeñas/medianas empresas capaces de progresar en el registro y la comercialización, para vincularlos con los fondos globales de financiación y promoción de estas actividades. El mayor atractivo para el desarrollo de una política pública para el abordaje del tratamiento de las enfermedades huérfanas sería el potencial logro económico que, como resultado de las investigaciones y/o desarrollo de tecnologías realizados con subsidios internacionales, surja de estos hallazgos tanto para el país como para los interesados directos. Secundariamente, el prestigio de posicionar a empresas e investigadores argentinos en una de las vidrieras del mundo resulta tentador”.

La segunda pregunta que se formuló fue en base al conocimiento previo y su experiencia en la función pública cuales serían los pasos o estrategias que se deberían implementar en el desarrollo de una política pública para el tratamiento de enfermedades huérfanas y cuales entiende serían esos estímulos.

El Dr. González García considera que *"en primer lugar, lo que debemos es hacer un buen diagnóstico de situación para nuestro país, que hoy no está disponible, y en función de eso pensar si el Estado puede (en cuanto a la capacidad instalada, tecnología disponible, etc.) asumir la responsabilidad de la producción pública de estos productos o si debe avanzar en articular con la industria nacional para dar respuesta a las necesidades sanitarias.*

Hace años venimos afirmando en los foros internacionales vinculados a la I&D y Salud Pública que los Estados deben asumir la responsabilidad de diseñar un plan estratégico de provisión de estos medicamentos (sean de producción pública o privada) –si es que existen-, y si no están disponibles o no han sido desarrollados, profundizar los estímulos a la innovación en estas áreas de manera y alinear la política de ciencia y tecnología del país con la política sanitaria, en términos de mostrar coherencia entre las prioridades sanitarias y el financiamiento público de proyectos de investigación”.

El Dr. Lombardo considera *"una política pública, para abordar el desarrollo de estrategias tendientes a posicionar a la Argentina en una situación de liderazgo en la búsqueda de soluciones para el tratamiento de enfermedades huérfanas, debería tener en cuenta los siguientes aspectos:*

1) Generar una pequeña, austera y sólida unidad de gestión con el objeto de,

a) detectar todas las fuentes y modalidades internacionales de financiación disponibles para proyectos destinados a la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos huérfanos en el mundo;

b) individualizar los investigadores, del ámbito público o privado, que posean o sean proclives a desarrollar experiencia en el tema generando acciones motivadoras tendientes a lograr acciones prácticas;

c) seleccionar las empresas, del sector público y privado, capacitadas e interesadas en participar en el desafío de encontrar soluciones al tratamiento de enfermedades huérfanas;

d) diseñar la metodología tendiente a construir el entramado de participación y complementación público/privada, teniendo en cuenta entre otras áreas de interés, capacidades específicas, objetivos, necesidades y contribuciones potenciales.

e) articular de manera transparente las tecnologías informáticas de la comunicación, al interior y exterior del entramado, generando un camino seguro de ida y vuelta de los datos con acceso por niveles de acuerdo a necesidades y criterios preestablecidos.

2) Diseñar la política de estímulos.

La filosofía central para atraer a los distintos actores del futuro entramado a construir para resolver los problemas de las enfermedades huérfanas debe ser la maximización de los resultados a obtener con la potenciación de los mínimos esfuerzos de sus integrantes. La unidad de gestión debe ser sólo eso, una gestora eficiente de servicios comunicacionales que brinde la información y el asesoramiento para obtener los máximos recursos posibles con el mínimo esfuerzo necesario. No debe inmiscuirse en subsidios ni cualquier otra modalidad de financiación, sólo debe estar al acecho de las fuentes internacionales disponibles, informar en tiempo real sin discriminaciones y promover la capacitación para que todos los integrantes de la red sepan sólidamente como acceder y competir por esos fondos.

Para ello debe no solamente brindar ese servicio, sino además acompañar los emprendimientos desde su inicio hasta su implementación y consolidación, articulando con los distintos sectores del estado argentino para lograr el apoyo y participación de sus distintos actores en el país y en el extranjero. Debe tenerse presente que lo que hará sustentable la investigación y desarrollo de tecnologías para el tratamiento de las enfermedades huérfanas será que las soluciones que se encuentren tengan aplicación global y exclusiva a precios justos. El modelo debe ser de complementación y no de competencia.

3) Acordar mecanismos de participación sobre los resultados obtenidos.

El conocimiento desarrollado, know-how, en los distintos estadios de los proyectos (investigación, desarrollo, registro, fabricación, elaboración, comercialización y generación de flujos permanentes mediante los procedimientos de reserva de mercado que se pacten) tiene un valor clave y una capacidad de generación de recursos cuya asignación debiera ser pactada y conocida públicamente de antemano. Es necesario que el "proveedor beneficiado" de la tecnología a producir sea la empresa que participó y desarrolló el producto pero, asegurado el costo de fabricación y comercialización más una ganancia razonable, debe preverse un excedente que retroalimente la red para fortalecer el desarrollo de futuros emprendimientos".

Respecto a si la Argentina ¿debería integrarse a los centros, redes y plataformas internacionales existentes para el intercambio y aporte de información / conocimiento? En ese sentido considera una herramienta el desarrollo de las TICs (tecnologías informáticas de la comunicación) por parte del Estado Argentino como facilitador de este proceso el Dr. González García considera que *"no podemos pensar que solos vamos a resolver los problemas. Hoy ya no puede mirarse la salud, como un problema local, sino que es un fenómeno global y como tal requiere un abordaje global. El avance tecnológico, el desarrollo de Tics y el trabajo en redes, puede resultar en brutal acelerador y potenciador de los procesos y capacidades locales.*

Tenemos un extraordinario esfuerzo político (UNASUR) para enfrentar juntos los problemas de Salud. Aunque las enfermedades olvidadas, como el Chagas, están presentes sin medicación, en EE.UU. y Europa".

Al respecto el Dr. Lombardo considera que la Argentina, *"debería integrarse. Las tecnologías informáticas de la comunicación son útiles tanto para facilitar el proceso de intercambio de*

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

conocimiento y aporte de información como para detectar fuentes internacionales de financiamiento.

A tal punto creo que este tipo de comunicación resulta fundamental en el desarrollo de políticas y de transmisión del conocimiento, que ya en 1996, desde el Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, hemos implementado este sistema de comunicación para realizar interconsultas internacionales de distintas patologías, habiendo llegado a tener en 2 a 3 años, más de 400 consultas”.

"Es necesario que el proveedor beneficiado de la tecnología a producir sea la empresa que participó y desarrolló el producto pero, asegurado el costo de fabricación y comercialización más una ganancia razonable, debe preverse un excedente que retroalimente la red para fortalecer el desarrollo de futuros emprendimientos".

Dr. Héctor J. Lombardo

6. Conclusiones.

La presente investigación expone varias necesidades a resolver por parte del Estado Argentino:

- a) la reglamentación de las leyes vigentes y generación de las normas necesarias para el avance de una política pública para EPF y ES;
- b) la generación de diferentes tipos de incentivos que impulsen la I&D de medicamentos para EPF y ES;
- c) la necesidad de realizar un relevamiento epidemiológico y generar un listado de medicamentos huérfanos para la Argentina;
- d) el promover en el equipo de salud -carreras de grado y de posgrado- la formación respecto a enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad;
- e) la necesidad de relacionarse regional y mundialmente con otros países y organizaciones para el avance y progreso de una política para medicamentos huérfanos;
- f) el desarrollo de las herramientas necesarias que permitan el intercambio de conocimiento.

Los datos hallados muestran que solo lograron verdaderos resultados aquellos países que implementaron políticas específicas para el desarrollo de medicamentos destinados a estas enfermedades (ver Cuadro 12 del Anexo).

Estos países, constituyen un modelo de valor a seguir y a adaptar conforme a nuestra realidad local.

Avanzaron regulando es decir, generando normas.

Avanzaron generando incentivos económicos, regulatorios y comerciales.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Simultáneamente, fortalecieron la comunicación con las compañías farmacéuticas, acortaron el proceso y tiempo de evaluación y autorización especialmente en el área de los estudios clínicos evitando todo retraso en el acceso a terapias innovadoras.

Además de apoyar la instrumentación de estrategias operativas tales como la generación de plataformas, de centros y redes de referencia, la generación de guías y protocolos específicos, incluyeron a los beneficiados directos: pacientes afectados por estas enfermedades y familiares, permitiendo su intervención e inclusión en el proceso.

El empoderamiento de la sociedad civil en esos países, impulsó la política y facilitó el camino.

Como refiere el Dr. González García cuando el mercado no resuelve por sí sólo, es el Estado quien debe intervenir y la sola existencia de normas y leyes no alcanza para que ocurran las políticas. Se hace necesario entonces trabajar en el consenso con todos los actores y sectores.

La reglamentación de leyes, la disposición de nuevas normas, la generación de incentivos económicos, regulatorios y comerciales dependen de una política de estado.

La realización de un relevamiento epidemiológico y generación de un listado de medicamentos huérfanos para la Argentina; la formación de grado, de posgrado y las estrategias operativas; son instrumentos a utilizar para el desarrollo de una política pública en ese sentido.

La mayoría de las EPF no son suficientemente conocidas por todos los profesionales de la salud. Este desconocimiento origina errores de diagnóstico, retrasos en su atención específica, un aumento del costo para la seguridad social además del sufrimiento para los pacientes y sus familiares. Mejorar la formación de grado y de posgrado de los profesionales de la salud es una tarea a abordar que no debería admitir más demoras.

El diagnóstico precoz y el seguimiento de estos enfermos requieren que equipos especializados, en número limitado sean reconocidos y claramente identificados por los profesionales de la salud y los pacientes permitiendo así a los pacientes beneficiarse rápidamente de la maestría científica y competencia médica de estos equipos sin dilataciones y costos o pérdidas económicas evitables.

Argentina se debería sumar, integrar y participar activamente en las actividades que realizan países con una política bien definida sobre enfermedades huérfanas y compartir y aportar su

propia información en las plataformas desarrolladas en los mismos lo cual permitiría concentrar y ganar en conocimiento.

Como refiere un entrevistado, en productos huérfanos no hay margen para las experiencias solitarias ni planes desalineados y, como menciona el Dr. Lombardo, visto el problema como un nicho de mercado si se plantea una globalización en el tratamiento reuniendo casos en diferentes países podría resultar una propuesta muy tentadora y rentable que permita alcanzar incluso subsidios internacionales.

La investigación clínica según se muestra en la Argentina, ha tenido un importante incremento porcentual, especialmente en productos biotecnológicos y biológicos. Esto acarrea un beneficio adicional ya que genera un aumento de las fuentes laborales o mano de obra influyendo positivamente en las economías regionales.

Respecto al nucleamiento en centros especializados es el punto que exhibió la mayor variabilidad en las respuestas obtenidas.

Sin embargo, se hace imperativo reconocer la excepción, progresar en el conocimiento de la enfermedad, compartir información y experiencia y asociarse a redes apoyadas por centros de referencia. Solos no podremos resolver este problema mirando la salud como un problema local. Se debe enfocar como un problema global ofreciendo un abordaje global. Las tecnologías de la informática y comunicación constituyen herramientas facilitadoras, en consecuencia se deberán considerar, desarrollar e implementar para avanzar en ese sentido.

El lograr interconsultas internacionales para distintas patologías y posibilitar el trabajo en redes puede ser un disparador para el desarrollo de los procesos y capacidades en nuestro país.

Quien debe investigar, desarrollar y producir estos medicamentos en la Argentina, la investigación expone que necesariamente no debe ser patrimonio de producción pública o privada sino que tiene que haber una interrelación entre lo público y lo privado para lograr los mejores resultados.

Un ejemplo lo constituye la producción para Argentina y para el mundo del medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

En cuanto al marco de interés para el desarrollo, investigación, registro y elaboración de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de EPF y ES los entrevistados coinciden en la necesidad de establecer e implementar incentivos o estímulos específicos.

Es notorio que el 100% de los entrevistados coincidan en la necesidad del crédito fiscal como principal incentivo. El Estado Argentino podría otorgar a las empresas interesadas, el beneficio del crédito fiscal para aquellas enfermedades que representan una necesidad sanitaria local diseñando una específica y clara política de desarrollo, seguimiento y monitoreo de los objetivos fijados.

También el 100% de los encuestados pertenecientes a empresas farmacéuticas sumó la simplificación del proceso de registro y autorización. En este sentido el modelo de Estados Unidos es el que más ha avanzado en los últimos años a través de diferentes procedimientos regulatorios y apoyado en el concepto de Ciencia Reguladora la cual alcanza su máxima expresión y desarrollo con la utilización en cada acto decisorio de la mejor evidencia científica disponible.

Estados Unidos generó además mecanismos de revisión y el seguimiento a través de la vigilancia sanitaria a efectos de asegurar la adecuada relación beneficio/costo es decir, el logro del objetivo sanitario con el mínimo costo.

El concepto de Ciencia Reguladora ha sido abrazado por la ANMAT a partir del año 2012.

Es lógico dado a los enormes costos que implica el desarrollo de nuevos fármacos que la amplia mayoría de los entrevistados señalen además las ayudas de investigación, las compras públicas y la exclusividad en el mercado por un periodo de tiempo.

Particularmente los países que avanzaron con firmeza son los que implementaron esta última ventaja y es sumamente comprensible ya que la misma es superadora de la protección dada por una patente. Requiere demostrar solamente el estatus de orfandad y no de novedad y rige a partir de la aprobación del producto.

Sería razonable generar una ganancia o beneficio a quien a riesgo realizó la investigación. También esto constituiría un estímulo para dar continuidad al proceso de nuevos desarrollos o emprendimientos.

Durante las entrevistas, se dio importancia al registro simultáneo en países del MERCOSUR aunque en algún caso se lo definió como insuficiente y propuso extender a países de

América Latina y el Caribe. Es muy importante el reconocimiento registral en los países de la región.

De una manera análoga a la Comunidad Europea, una política en enfermedades y medicamentos huérfanos debería contemplar e impulsar esta variable. No basta con simplificar los procesos regulatorios localmente, sino que se haría mandatorio armonizar los mismos en los diferentes países de la región.

Integrar regionalmente a los países en el proceso de ensayos clínicos, optimizar las tecnologías de la comunicación, instrumentar una política de asistencia sanitaria transfronteriza y alcanzar el reconocimiento para que no se realicen o se repitan nuevos estudios clínicos -situación que se haría imposible particularmente para el caso de las enfermedades raras o EPF- es una manera de optimizar y maximizar resultados con un mismo esfuerzo o un esfuerzo menor.

Es fundamental que Argentina avance en una clara política para garantizar la disponibilidad de medicamentos para enfermedades huérfanas (raras y desatendidas), dado que el sistema de precios y mercado –además de las patentes– han demostrado no resolver el problema de I&D, disponibilidad y acceso a estos medicamentos. Cuando el mercado no resuelve, es el Estado quien debe intervenir”.

Dr. Ginés González García

7. Consideraciones finales.

Las enfermedades huérfanas o EPF y ES conforme a nuestra legislación, constituyen un problema político en el sentido más noble del término ya que implica tener en cuenta las necesidades de los más débiles y de los menos numerosos particularmente para el caso de las EPF.

Si se aspira a garantizar la igualdad de acceso a la salud y los cuidados, si se busca la mejor calidad de atención y asistencia es lógico inferir que todo el sistema médico social está involucrado en el problema y que una política en este sentido está orientada hacia el interés público.

El éxito de una política pública para resolver el problema de los medicamentos destinados a EPF y ES dependerá de cuán estable sea en el tiempo, de cuán ajustable sea cuando falle o cambien los escenarios o circunstancias, de la coherencia en la coordinación de las acciones entre los diferentes actores que participen en su formulación e implementación; de la calidad o formas de su implementación y de la manera que sea eficiente para que con la mínima asignación de recursos se logren los mejores resultados sociales.

En el proceso de formulación de las políticas sanitarias vinculadas con medicamentos intervienen diferentes actores, los políticos estatales, los no estatales, los grupos privados, la seguridad social y los medios de comunicación que interactúan en escenarios formales o informales.

Las instituciones políticas vienen a representar y a dar repuesta directa a intereses propios de la sociedad civil la cual demanda el abordaje y solución de este problema.

La industria farmacéutica es un sector estratégico en las políticas nacionales de la mayoría de los países desarrollados. Esto se debe a la generación de conocimiento científico, al

desarrollo de la tecnología y a la generación y producción de bienes con impacto directo en la atención de la salud.

La identificación de nuevas drogas y la determinación de su seguridad y eficacia envuelven un complejo proceso muy vinculado al proceso regulatorio, con gran parte de los costos y tiempo invertidos en pruebas y ensayos clínicos necesarios para obtener la aprobación de las autoridades sanitarias.

La inclusión de la ETS que integra la política sanitaria farmacéutica con la política de la ciencia, tecnología e innovación y la política de investigación en salud desempeña un papel esencial si partimos de la premisa de la búsqueda de equidad, calidad y eficiencia en la atención de la salud.

Si bien las nuevas tecnologías son decisivas para la calidad de la atención representan un impacto presupuestario que puede afectar la sostenibilidad de los sistemas de salud. Es por ello, que nuevos tratamientos se deben incorporar en base a un concepto regulatorio y de uso racional a efectos de que aporten ventajas reales en comparación con lo conocido o ya existente.

El desarrollo y comunicación de un listado propio de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades serias y un listado de medicamentos para diagnosticarlas o tratarlas, es un punto de partida para identificar qué enfermedades nos aquejan y qué se debe investigar y desarrollar.

El otorgamiento de créditos fiscales, de ayudas de investigación y la exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo determinado son incentivos que interesan a la industria farmacéutica en la Argentina y que deberían implementarse si se quiere promover la I&D y retroalimentar el sistema para continuidad del proceso.

Respecto a la simplificación del proceso de registro y autorización y el reconocimiento simultáneo registral en los países del Mercosur son incentivos muy posibles de instrumentar a través de nuestra agencia regulatoria, la ANMAT.

Existe una agenda de trabajo de autoridades regulatorias en MERCOSUR y en UNASUR (Unión de Naciones Suramericanas) con lo cual y a través de pasos sucesivos el incentivo de registro o reconocimiento simultáneo podría adquirir un valor incremental mayor.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Respecto a la generación de plataformas virtuales de información, capacitación y entrenamiento en el uso de estos medicamentos; a la generación de guías/protocolos de tratamiento y seguimiento; al nucleamiento físico y/o virtual de pacientes en centros especializados en patologías específicas, deberían implementarse sumando e integrando - nacional e internacionalmente- a las organizaciones de pacientes.

La interrelación entre la investigación pública y la investigación privada se presenta como la llave en la articulación de una política pública para el desarrollo de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de EPF y ES en la Argentina.

8. Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2011). *Memoria de Actividades 2010*. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2010.pdf>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2014). *Memoria de Actividades 2013*. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2013.pdf>.
- American Cancer Society. (2013). *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society.
- Analysis Group. (2013.). *Innovation in the Biopharmaceutical Pipeline: A Multidimensional View*. Boston: Disponible en: www.analysisgroup.com/uploadedFiles/Publishing/Articles/2012_Innovation_in_the_Biopharmaceutical_Pipeline.pdf.
- ANMAT. (1995). *Disposición 840. Uso compasivo de medicamentos*. Argentina.
- ANMAT. (1997). *Disposición 2324. Uso compasivo de medicamentos*. Argentina.
- ANMAT. (2002). *Disposición 2621. Control de Entrada y Salida de Sicotrópicos y Estupefacientes para Uso en Casos Especiales/Uso Compasivo de Medicamentos en Pacientes*.
- ANMAT. (2005). *Disposición 3315. Autorización individual de importación y uso de productos medicos para uso compasivo*. Argentina.
- ANMAT. (2012). *Disposición 4622. Registro Bajo Condiciones Especiales*.
- ANMAT. (2012). *Disposición 4622. Registro de especialidades medicinales y/o medicamentos. Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos bajo condiciones especiales*.
- ANMAT. (2012). *Disposición 5358. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*.
- Banerjee, & Rosfsky. (1997). Drug discovery: the quest for innovation and productivity. *Scrip Magazine* 62, 35-8.
- Banta, D., & Jonsson, E. (2009). History of HTA: Introduction. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 25, 1-6.
- Barrera, L. A. (2010). Ethical aspects on rare diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 686:493-511.
- Battelle Technology Partnership Practice. (2011). *The U.S. Biopharmaceuticals Sector: Economic Contribution of the Nation*. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
- Bohrer, R., & Prince, J. (1999). A tale of two proteins: the FDA's uncertain interpretation of the Orphan Drug Act. *Harvard Journal of Law and Technology* 12, 2, 364-411.
- Boy, R., & Schramm, R. F. (2009). Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Caderno de Saúde Pública do Rio de Janeiro*, 25(6):1276-1284.
- Brown, T., & Srikanthan, S. (1998). Building commercial success into R&D. *Scrip Magazine* 70, 43-5.
- Chirac, P., & Torreele, E. (2006). Global framework on essential health R&D. *The Lancet*, Vol 367. Mayo 2006, :p.1560.
- Comisión Europea. (2008). *Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa*. Bruselas.
- Comunidad Europea. (2000). Reglamento (CE) N° 847/2000 . *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, L 103.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Cookson, R., McCabe, C., & Tsuchiya, A. (2008). Public health care resource allocation and the Rule of Rescue. *Journal of Medical Ethics*, 34(7), 540-544.
- Dear, J., Lilitkarntakul, P., & Webb, D. (2006). Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. Sep;62(3), 264-71.
- Decreto del Poder Ejecutivo 1490/1992. (1992). *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Creación*. Argentina.
- Department of Health and Aged Care. (2001). *The orphan drug program and improving community access to effective drugs for rare diseases*. Canberra.
- Dimasi, J. A. (1995). Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* Nro 58, 1-14.
- Dimasi, J., & Grabowski, H. (2007). The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different? *Managerial and Decision Economics* 28 (4–5), 469–479.
- Downing, N., Aminawung, J., Shah, N., Braunstein, J., Krumholz, H., & Ross, J. (2012). Revisión Regulatoria Revisión Regulatoria de Nuevos Productos Terapéuticos – Comparación de Tres Organismos Regulatorios. *N Engl J Med* 2012; 366, 2284-2293.
- EUCERD. (2011). *Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States*. Disponible en: http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1934.
- EUCERD. (2012). *Recommendation for a Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products (Cavomp) Information Flow*. Disponible en: http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1446.
- EUCERD. (2013 (2)). *Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection*. Disponible en: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_
- EUCERD. (2013 (3)). *Recommendations on Core Indicators for Rare Disease National Plans/Strategies*, . Disponible en: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_Indicators_adopted.pdf.
- EUCERD. (2013 (4)). *New born screening in Europe: Opinion of the EUCERD on Potential Areas of European Collaboration*. Disponible en: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/07/EUCERD_NBS_Opinion_Adopted.pdf.
- EUCERD. (2013). *Recommendations on European Reference Networks for Rare Diseases*. Disponible en: http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=2207.
- EURORDIS. (2005). *“Enfermedades raras: El conocimiento de esta prioridad de Salud Pública”* .
- Fauci, A., & Dieffenbach, W. (2011). Thirty Years of VIH and AIDS: Future Challenges and Opportunities. *Annals of Internal Medicine* 154(11), 766–771.
- FDA. (2012). *Advances in FDA’s Safety Program for Marketed Drugs: Establishing Premarket Safety Review and Marketed Drug Safety as Equal Priorities at FDA’s*. Center for Drug Evaluation and Research.
- FDA. (2012). *FY 2012 Innovative Drug Approvals. Bringing Life-saving Drugs to Patients Quickly and Efficiently*. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.
- FDA. (2013). *2012 Novel New Drugs Summary* (Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM337830.pdf ed.). Center for Drug Evaluation and Research.
- Flieger, K. (1995). Testing Drugs in People. *FDA Consumer Special Report on New Drug Development in the United States*.
- Gad, S. (2009). *Clinical Trials Handbook*. New York: John Wiley & Sons.
- Gobierno de Ecuador. (2012). *Acuerdo Ministerial - Registro oficial N798*. Quito, Ecuador.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Goss T.F., P. E. (2012). *Recognizing the Value in Oncology Innovation*. Boston: Boston Healthcare Associates. Disponible en:
http://www.phrma.org/sites/default/files/flash/phrma_innovation_oncology.pdf.
- Gould, I. T. (2013). Leishmaniasis visceral en la Argentina: Notificación y situación vectorial (2006-2012). citado 2014-08-23]. *Medicina (B. Aires) [online]*. 2013, vol.73, n.2 [Disponible en:
<<http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script>, pp. 104-110 .
- Gryta. (14 de Junio de 2011). Enlisting the Body to Fight Cancer. *Wall Street Journal*, 14 June 2011. , pág. Disponible en:
http://online.wsj.com/article/SB10001424052702304778304576377892911572686.html?mod=google_news_wsj.
- Haffner, M., Whitley, J., & Moisés, M. (2002). Dos décadas de desarrollo de producto huérfano . *Nat Rev Drug Discov*, 1 (10):821-5.
- Hotez, P. (2006). Incorporating a Rapid-Impact Package for Neglected Tropical Diseases with Programs for HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria. *PLoS Med*, 3(5): e102, 2006.
- Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. (2007). *Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan. English Regulatory Information Task Force*.
- Langdon D., M. G. (2011). *STEM: Good Jobs Now and for the Future*. Washington, DC: Department of Commerce.
- Lavandeira, A. (2002). Orphan Drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia*, May 8 (3). 194-8.
- Lemgruber, A. (2008). Pharmacoeconomics and the decision-making process: the Brazilian experience. *ISPOR Connections* 14 (5), 7-8.
- Ley 1392. (2010). *Ley de Enfermedades Huérfanas*. Colombia.
- Ley 1438. (2011). *Reforma a la Salud*. Colombia.
- Ley 29698. (2011). *Ley de discapacidad* . Perú.
- Ley 67. (2012). *Ley Orgánica Reformatoria a La Ley Orgánica de Salud*. Ecuador.
- Ley Nacional 22431. (1981). *Protección integral a discapacitados*. Argentina.
- Ley Nacional 23413. (1986). *Prueba obligatoria para la detección de fenilcetonuria*. Argentina.
- Ley Nacional 23660. (1988). *Nueva Ley de Obras Sociales*. Argentina.
- Ley Nacional 23661. (1988). *Sistema Nacional del Seguro de Salud*. Argentina.
- Ley Nacional 24438. (1994). *Prueba obligatoria para la detección precoz de fenilcetonuria, fibrosis quística y mucoviscidiosis*. Argentina.
- Ley Nacional 26.689. (2011). Argentina.
- Ley Nacional 26279. (2007). *Detección y tratamiento de la fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactocemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, chagas y sífilis*.
- Ley Nacional 26688. (2011). *Declaración de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médico*.
- Ley Nacional 26689. (2011). *Cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes*. Argentina.
- Ley Provincial 14239. (2010). *Día Provincial de las Enfermedades Raras*. Buenos Aires.
- Luisetti, M., Campo, I., Scabini, R., & Zorzetto, M. (2010). Luisetti, M., Campo, I., Scabini, R., Zorzetto, M., Kadija, Z., Mariani, F. & Ferrarotti, I. (2010). "The problems of clinical trials and registries in rare diseases. *Respiratory Medicine*, 104 Suppl1., S42-44.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

M, m. (2014). *ehtwerkjf*. lfkaks: jdsa.

Marovac, J. (2001). Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. *Revista médica de Chile*, 129 (1), 99-106.

Médicos Sin Fronteras. (2012). *Contra el Olvido*. Medicos sin fronteras.

Milne, C., & Malins, A. (2012). *Academic–Industry Partnerships for Biopharmaceutical Research & Development: Advancing Medical Science in the U.S.* Boston: Boston, MA: Tufts Center for the Study of Drug Development.

Milne, C., Kaitin, K., & Ronchi, E. (2001). *Orphan Drug Laws in Europe and the US: Incentives for the Research and Development of Medicines for the Diseases of Poverty*. Ginebra: WHO Commission of Macroeconomics and Health.

Ministere de la Sante et de la Protection Sociale. Republique Francaise. (2005). *Plan Nacional Francés para las Enfermedades Raras 2005-2008*.

Ministerio de Salud de la Nación. (2007). *PROGRAMA FEDERAL DE CHAGAS*. Buenos Aires, Argentina: http://www.msal.gov.ar/images/stories/cofesa/2007/acta-07-07/anexo_5_dossier_informativo_programa_federal_chagas.pdf.

Miyamoto, B. E., & Kakkis, E. D. (2011). The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6, 49.

Muñoz, R. &. (2000). Análisis interino en ensayos clínicos: una guía metodológica. *Revista Médica de Chile* 128(8), 935-941. .

Organización Mundial de la Salud. (2002). *”Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional”*. Segunda edición. Año 2002. (Segunda edición ed.). Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Organización Mundial de la Salud. (2004). La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>.

Organización Mundial de la Salud. (2004). *Priority Medicines for Europe and the World*. Ginebra: Department of Essential Drugs and Medicines Policy.

Organización mundial de la Salud. (2007). *Tecnologías sanitarias. Resolución WHA 60.29*. Ginebra: 60ª Asamblea Mundial de la Salud Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/S/reso-60-sp.pdf.

Organización Mundial de la Salud. (2012). Unidos para combatir las enfermedades raras. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 90/6.

Organización Mundial de la Salud. (2014). *Leishmaniasis. Nota descriptiva Nro 375*. disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/>.

Organización Panamericana de la Salud. (2006). *Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas*. Washinton DC: Organización Panamericana de la Salud.

Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Evaluación e Incorporación de Tecnologías Sanitarias en los Sistemas de Salud CSP28/11*. Washington: 28a Conferencia Sanitaria Panamericana.64ª Sesión del Comité Regional.

Orphanet. (2014). 2013 Activity Report. *Orphanet Report Series. Reports collection*.

Osborne, M., & Evans, T. W. (1994). Allocation of resources in intensive care: a transatlantic perspective. *Lancet* 343, 778–780.

Panerai, & Mohr. (1989). *Health Technology Assessment: methodologies for developing countries*. Washington, DC: Pan American Health Organization.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Pariser, A. R., Xu, K., Milto, J., & Coté, T. R. (2011). Regulatory considerations for developing drugs for rare diseases: orphan designations and early phase clinical trials. *Discovery Medicine*. 11 (59), 367-375.
- Personalized Medicine Coalition. (2011 (2)). *Personalized Medicine by the Numbers*. Washington DC: PMC: Disponible en: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/personalized_medicine_by_the_numbers.pdf.
- Personalized Medicine Coalition. (2011). *The Case for Personalized Medicine: 3rd Edition*. Washington DC: PMC: Disponible en: www.personalizedmedicinecoalition.org/sites/default/files/files/Case_for_PM_3rd_edition.pdf.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. (2013). *PhRMA Annual Membership Survey 2001–2013*. PhRMA.
- PhRMA. (2013). Research in your backyard. Developing cures, creating jobs. *Pharmaceutical Clinical Trials in Washington*.
- Policy Cures. G-FINDER. (2008). *Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: ¿Cuánto estamos gastando realmente?* http://www.policycures.org/downloads/G-FINDER_survey_of_global_R&D_funding_for_Neglected_diseases_2008.pdf.
- Policy Cures. G-FINDER. (2010). *Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: ¿La crisis financiera global está cambiando la I + D?* Disponible en <http://www.policycures.org/news.html>.
- Policy Cures. G-FINDER. (2011). *Investigación y desarrollo de enfermedades desatendidas: ¿Está la innovación en peligro?* Disponible en <http://www.policycures.org/news.html>.
- Policy cures. G-FINDER. (2012). *Investigación y Desarrollo de las enfermedades desatendidas: Un examen quinquenal*. Disponible en <http://policycures.org/g-finder2012.html>.
- Policy Cures. G-FINDER. (2013). *Investigación y desarrollo de las enfermedades desatendidas: La brecha de los público*. Disponible en: http://www.policycures.org/downloads/GF_report13_all_web.pdf.
- PwC Health Research Institute. (2013). *New Chemistry: Getting the Biopharmaceutical Talent Formula Right*. New York: PricewaterhouseCoopers LLP.
- Resolución 458. (2009). *Creación de la Unidad de Evaluación de Tecnologías*. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
- Rhode, D. (2000). The orphan Drug Act: An Engine of Innovation? At what cost? *Food and Drug Law Journal* 55, 125-143.
- Rieger, D. W. (2012). *Plenary Session. 6th European Conference on rare Diseases & Orphan Products*. ECDOP.
- Roselli, D., & Rueda, J. (2011). *Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas*. Bogotá Colombia: Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo.
- Salud para todos . (2014). Innovación tecnológica para el control del dengue. *Salud para Todos. Mensuario de Salud y Desarrollo Social.*, Página 13. Año 22. N° 234. Abril de 2014.
- Salud para todos. (2014). Salud para Todos. Innovación tecnológica para el control del dengue. Página 8. Buenos Aires Argentina. *Salud para todos. Mensuario de Salud y Desarrollo Social*, Año 22. N° 236. Junio de 2014.
- Schröder, H.-H. (1973). *Zum Problem einer Produktionsfunktion für Forschung und Entwicklung*. Hain Meisenheim am Glan.
- Seoane Vázquez, E., Rodríguez Monguió, R., Szeinbach, S., & Visaria, J. (2008). Incentives for orphan drug research and development in the United States *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:33 doi:10.1186/1750-1172-3-33. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

- Sharma, A., Jacob, A., Tandon, M., & Kumar, D. (2010). Orphan Drug: Development Trends and Strategies. *Journal of Pharmacy and BioAllied Sciences* 2(4), 290-299.
- Shiragami, Makoto. (2000). *Development of Orphan Drugs in Japan: Characteristics of Orphan Drugs developed in Japan*. Drug Information Journal, Vol 34, pp.839-846.
- Shire. (2013). *Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community*. Disponible en: <http://shire-hgt.isebox.net/survey/shire-launches-report-that-quantifies-the-health-psycho-social-and-economic-impact-of-rare-diseases/>.
- Six late-breaking abstracts selected for oral presentation at The Liver Meeting. (2 de Noviembre de 2012). *Boston Business Journal*, pág. http://www.bizjournals.com/boston/prnewswire/press_releases/Massachusetts/2012/11/02/FL05188.
- Smith, G. C., & Pell, J. (2003). Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 327 (7429), 1459-1461.
- Smolje, A. (2004). *La gestión de los costos de investigación y desarrollo*. Buenos Aires: UBA - UCA.
- Stolk, P., Willemsen, M., & Leufkens, H. (2006). Medicamentos esenciales raros: los fármacos contra enfermedades raras como medicamentos esenciales. *Bulletin Of the World Health Organization*, 84(9), 745-751.
- Thaul, S. (2007). *Prescription Drug Act Cuota de Usuario (PDUFA) Informe RL33914*. Servicios de Investigación del Congreso.
- Thaul, S. (2008). *La Ley de Medicamentos Recetados Cuota de Usuario (PDUFA): Historia, reautorización en 2007, y el efecto de la FDA*. . Servicio de Investigación del Congreso.
- Tufts Center for the Study of Drug Development. (2010). Personalized Medicine Is Playing a Growing Role in Development Pipelines. *Impact Report* 12, 6.
- Udaondo de Soto, J. (2013). Enfermedades olvidadas. Disponible en <http://farmacriticxs.ifmsa-spain.org/esp/descargas/EnfermedadesOlvidadas.pdf>.
- US CFR. (2013). United States Code of Federal Regulations.
- Van der Lee, J. H. (2008). Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. . *Journal of Clinical Epidemiology* 61 (4), 324-330.
- Vargas, V., & Poblete, S. (2008). Health prioritization: the case of Chile. *Health Affairs (Millwood)* 27(3):, 782-92.
- Wiest, R. (2010). *A economia das doenças raras: Teoria, evidências e políticas públicas*. Porto Alegre: Mimeo. Universidade Federal do Rio Grande Do Sul.

9. Anexos

9.1. Formulario de entrevista administrado a los referentes seleccionados:

1. ¿Existen políticas en la Argentina de promoción de I&D para enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad?
2. ¿Conoce si hay un plan de desarrollo de medicamentos para enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias en la Argentina?
3. ¿Existe en la Argentina un listado de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades graves?
4. ¿Conoce si se ha realizado en la Argentina un relevamiento epidemiológico sobre estas enfermedades?
5. A partir de la disposición de registro Bajo Condiciones Especiales ¿conoce si hay en proceso de registro medicamentos bajo esta categoría?
6. ¿Se encuentran disponibles medicamentos huérfanos de producción local?
7. ¿Es posible importarlos de manera expeditiva?
8. ¿Los servicios de salud cubren los costos de los tratamientos?
9. ¿Considera suficiente la legislación nacional con respecto a enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?
10. ¿Considera suficiente la legislación nacional relativa a medicamentos caracterizados por su orfandad? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?
11. ¿Se toma en cuenta los antecedentes internacionales para la elaboración de la normativa nacional en materia de enfermedades raras y medicamentos caracterizados por su orfandad?
12. ¿Está de acuerdo con la generación de un listado de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de manera similar al listado de medicamentos esenciales?

13. Respecto a los incentivos señale cuál de los descriptos lo considera relevante para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad:

Económicos:

- a) créditos fiscales
- b) ayudas de investigación.

Regulatorios:

- a) simplificación del proceso de registro y autorización.

Operativos:

- a) nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas
- b) generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos
- c) implementación de plataformas virtuales de información y capacitación;
- d) generación de guías / protocolos de tratamiento y seguimiento.

Comerciales:

- a) exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo
- b) compras públicas
- c) registro simultaneo en los países que integran el MERCOSUR.

Enuncie otros que considere de relevancia o interés.

14. ¿Considera de interés para la industria privada Argentina la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad que implique el reconocimiento registral y libre comercialización en los países integrantes del MERCOSUR partiendo de la premisa de la ampliación del mercado comercial?
15. ¿Qué opina respecto a la especialización de centros para el nucleamiento de enfermos con patologías poco frecuentes o serias?

16. ¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre al personal del equipo de salud?
17. ¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre a los enfermos y su entorno inmediato?
18. ¿Considera suficientes las guías y protocolos existentes para el seguimiento y tratamiento de estas patologías?
19. ¿Se aplican las guías de Buenas Prácticas Clínicas en el tratamiento y seguimiento de enfermedades poco frecuentes y graves?
20. ¿Cómo participan las Asociaciones Civiles que agrupan a enfermos y familiares de enfermos con estas patologías?
21. ¿Considera importante el empoderamiento de los pacientes para el avance de una política pública sobre enfermedades raras, desatendidas y sus tratamientos?
22. ¿Se incluye el concepto de orfandad en la formación de grado?
23. ¿Se incluye el concepto de orfandad en la formación de posgrado?
24. ¿Se imparte formación continua en el equipo de salud respecto a enfermedades y medicamentos huérfanos?
25. ¿Quién considera que debe investigar sobre medicamentos caracterizados por su orfandad?
 - a) laboratorios de producción pública de medicamentos
 - b) industria farmacéutica privada
 - c) laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada
 - d) Otros:
26. ¿Quién considera que debe desarrollar los medicamentos caracterizados por su orfandad?
 - a) laboratorios de producción pública de medicamentos
 - b) industria farmacéutica privada

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

c) laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada

d) Otros:

27. ¿Quién considera que debe producir medicamentos caracterizados por su orfandad?

a) laboratorios de producción pública de medicamentos

b) industria farmacéutica privada

c) laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada

d) Otros:

9.2. Cuadro 12. Tabla comparativa de países que han implementado una política para medicamentos huérfanos.

	Argentina	Colombia	Perú	Chile	Ecuador	Estados Unidos	Japón	Australia	Unión Europea
Marco Legal (año)	Ley para el cuidado de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes (2011) Disposición de Registro Bajo condiciones especiales (2012)	Ley 1392 para Enfermedades Huérfanas (2010) Ley 1438 (2011)	Ley para la atención integral de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. (2011)	Regla de salvamento en el Plan Auge (2005 al 2013)	Ley Orgánica Reformativa a La Ley Orgánica de Salud, Ley 67 (2012)	Ley de Medicamentos Huérfanos (1983)	Enmiendas a la Ley de Asuntos farmacéuticos (1993)	Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos (1998)	Reglamento 141/2000 (2000)
Autoridad Regulatoria	MSAL ANMAT	MPS/CRES	MSAL	ISP	MSP	FDA / OOPD	MHLW/PMDA	TGA	EMA
Alcance	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos Dispositivos Médicos Alimentos	Medicamentos Dispositivos Médicos	Medicamentos	Medicamentos
Naturaleza de la enfermedad	Rara Seria	Raras Ultra raras Olvidadas	Rara Huérfana	Rara Huérfana Seria	Rara Huérfana	Rara*	Rara y seria sin tratamiento alternativo	Rara*	Amenazante para la vida o crónicamente debilitante sin tratamiento alternativo
Prevalencia (igual o inferior a)	1: 2.000	1: 5.000	No establecida	No establecida	1: 10.000 para raras 1: 50.000 para ultra raras	67:100.000	4: 10.000	11: 100.000	1: 2.000
Incentivos Regulatorios	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
Incentivos Económicos	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
Incentivos Comerciales	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI

*La mayoría de los medicamentos huérfanos en los Estados Unidos y en Australia son para enfermedades serias y amenazantes de vida aunque esto no se requiera por ley.

Fuente: Elaboración propia en base a normativas y portal de Orphanet

9.3. Entrevistas con referentes y actores.

Los siguientes cuadros contienen las respuestas de quienes contestaron el cuestionario predeterminado en la presente investigación.

A modo de referencia a continuación se aclara la posición o a quien representa el entrevistado:

Fundación, el entrevistado es economista, Director de una organización enfocada en las enfermedades olvidadas; Directora de carrera de posgrado en universidad privada además de docente. Se ha desempeñado en la función pública.

CEM, Cámara de Laboratorios de Especialidades Medicinales representa a 100 laboratorios de especialidades medicinales privados Argentinos o radicados en la Argentina.

Algunas de las empresas del grupo fueron originalmente empresas Argentinas que han sido adquiridos por empresas multinacionales o se han fusionado con estas.

Muchos de sus miembros están asociados a esta cámara empresarial como así también a la otra cámara Argentina de laboratorios farmacéuticos.

Las respuestas a la entrevista fueron aportadas a través de su Director Ejecutivo.

LEM, Laboratorios de Especialidades Medicinales. Tres de los entrevistados son Médicos.

Uno de ellos ocupa la posición como Gerente de Acceso a Medicamentos para Enfermedades Desatendidas.

Otro, es Director Científico en LEM además de cooperar simultáneamente con una Organización Nacional para Enfermedades Raras.

Realiza tareas como docente y preside una Sociedad Latinoamericana de Investigaciones Médicas en Enfermedades Raras.

El tercero se desempeña como Director Médico en LEM dedicado a la investigación, desarrollo y registro de productos biotecnológicos.

El cuarto entrevistado es Licenciado en Química, Gerente de Investigación y Desarrollo de LEM dedicado a la investigación, desarrollo y registro de productos biotecnológicos, biológicos y vacunas. Es también docente universitario.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

El quinto entrevistado es abogado, Director de Legales de laboratorio farmacéutico privado multinacional dedicado a la investigación, desarrollo y registro de productos farmacéuticos. Es también docente universitario.

IC, Investigación Clínica. Los dos entrevistados son Médicos, Directores de Investigación en las organizaciones en las cuales se desempeñan.

Ambas organizaciones son privadas. Una de las organizaciones es una universidad.

Ambos entrevistados son además docentes.

AR; Autoridad de Regulación. Los tres entrevistados son médicos y se desempeñan en la función pública en la ANMAT en diferentes departamentos de esa administración.

Uno de los entrevistados es representante de la ANMAT en OPS.

Los tres son además docentes universitarios.

Dos de ellos respondieron el cuestionario en forma conjunta y los datos se computaron como una única entrevista.

A continuación se agrupan, en cuadros y conforme a las características de las preguntas formuladas, las respuestas obtenidas durante las entrevistas.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuadro 13. Legislación

Representa	¿Considera suficiente la legislación nacional con respecto a enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?	¿Considera suficiente la legislación nacional relativa a medicamentos caracterizados por su orfandad? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?	¿Se toma en cuenta los antecedentes internacionales para la elaboración de la normativa nacional en materia de enfermedades raras y medicamentos caracterizados por su orfandad?	¿Está de acuerdo con la generación de un listado de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de manera similar al listado de medicamentos esenciales?
Fundación	Es difícil decir si es suficiente o no, porque gran parte de esta legislación existente, no está reglamentada y en consecuencia es imposible saber si es suficiente debido a la imposibilidad de medir cambios en función a la aparición de legislación relacionada con estos temas.	Evidentemente por los resultados que se observan (falta de inversión en estos medicamentos), si la legislación existente pretende generar incentivos en este sentido no ha sido suficiente. Entiendo que lo mejor que se puede hacer es en primer lugar, establecer prioridades de salud pública en este sentido, y luego diseñar mecanismos de incentivos a la innovación que realmente inviten al sector privado a invertir en estos mercados. Actualmente, se están explorando a nivel de la OMS, numerosos mecanismos que operan en sentido de aumentar los incentivos a la I&D de medicamentos para enfermedades que afectan principalmente a los países más desfavorecidos.	Sí, creo que ninguna legislación local se ha elaborado sin considerar los antecedentes internacionales.	Si estoy de acuerdo, aunque debería saber para qué se utilizaría. Si es sólo para hacer una lista, no le encuentro la utilidad.
CEM	NO	NO. Debe realizarse una ley específica con consenso de médicos, Ministerios de Salud Nacional y Provinciales, Industria farmacéutica y complejo científico tecnológico	No tengo la información suficiente para responder.	SI
LEM	Existe sí legislación para algunas enfermedades, pero antes de evaluar si la legislación existente es suficiente, creo necesario exigir su adecuada implementación. Esto involucra a todos los responsables del sistema de salud, como así también a las autoridades que deben reglamentar su alcance.	Si bien no tengo un conocimiento profundo respecto a la legislación nacional relativa a medicamentos caracterizados por su orfandad, veo que la industria se orienta más a otras enfermedades donde se plantean oportunidades tal vez más lucrativas.	Sí, según mi experiencia en cada caso se forma un Comité de expertos que analizan y discuten sobre la base de la evidencia internacional y los antecedentes locales.	Sí, creo fundamental la generación de dicho listado. No solo para conocer cuáles están disponibles y cómo solucionar aquellos que no lo estén (desarrollo consorcio público-privado), sino también para otorgarle la cobertura del 100% de reintegro.
LEM	¿Considera suficiente la legislación nacional con respecto a enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?	¿Considera suficiente la legislación nacional relativa a medicamentos caracterizados por su orfandad? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?	¿Se toma en cuenta los antecedentes internacionales para la elaboración de la normativa nacional en materia de enfermedades raras y medicamentos caracterizados por su orfandad?	¿Esta de acuerdo con la generación de un listado de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de manera similar al listado de medicamentos esenciales?
	No es suficiente. La ley nacional es un avance en cuanto reconoce la existencia de la problemática médica y social de las enfermedades raras. Sin embargo es muy precaria como para encarar soluciones concretas. La ley merece una discusión mayor entre expertos, algunas propuestas: 1. Definición consensuada entre gobierno, industria, academia y ONGs de pacientes de enfermedades raras y de acuerdo con las finalidades locales (no la extrapolación europea). 2. Reglamentación con fuerte participación de todos los sectores anteriores, más el sector de "pagadores" del sistema de salud. 3. Integración de la ley con leyes similares en otros países de la región 4. Integración con el contexto internacional (francamente no se puede tratar la temática de enfermedades raras desde un contexto nacional) 5. Equipo de expertos para formular planes integrales nacionales (evitando la dispersión de planes institucionales, municipales o provinciales que son contraproducentes y anti-económicos) 6. Inclusión de otras patologías cuyo mercado es insuficiente para motivar I+D de diagnósticos y tratamientos.	La ley nacional es un avance en cuanto reconoce la existencia de la problemática médica y social de las enfermedades raras. Sin embargo es muy precaria como para encarar soluciones concretas. No es suficiente. Propongo: 1-Un análisis integral del impacto económico de las enfermedades raras y drogas huérfanas en el esquema actual de salud poblacional. 2-Aplicar fórmulas de accesibilidad equitativa 3-Promover la investigación y crear polos tecnológicos de alcance regional 4-Organizar planes cooperativos con el medio industrial 5-Adaptar las limitaciones de propiedad intelectual hoy vigentes. 6-Subsidiar el desarrollo industrial en las etapas de riesgo. 7-Participar activamente en los organismos internacionales en la temática.	Se toman en cuenta solo en los aspectos formales. Los antecedentes internacionales son buenas guías pero no puede aplicarse del mismo modo a la realidad nacional. Por ejemplo, la ley define a las enfermedades raras (erróneamente llamada enfermedades poco frecuentes) por la prevalencia europea de 1/2.000. Esa prevalencia es el resultado de un tamaño de mercado europeo de aproximadamente 200.000 consumidores, por debajo del cual los industriales no pueden invertir en I+D (orfandad). Sin embargo la extrapolación de esa prevalencia al mercado Argentino significa solo 20.000 consumidores entendiéndose que para la iniciativa local el mercado debe ser igual o superior al europeo, nunca inferior. En EE.UU. directamente se definió a "Huérfana" a una droga que es consumida por menos de 200.000 afectados/año. La definición Argentina por prevalencia tendría sentido en un mercado latinoamericano armonizado en los programas de promoción pero hoy eso no existe. Otras diferencias importantes son las de accesibilidad y coberturas de la población, las existencias de redes y soportes para enfermedades raras y las culturas cooperativas que funcionan bien en algunos países pero que en nuestro medio son difíciles de sustentar. Tampoco la ley Argentina define los recursos para llevar a cabo las campañas educativas, coberturas y promociones de desarrollos. Se estiman unas 7.000 enfermedades raras y más de 2 millones de afectados cuya asistencia integral demandaría fondos hoy inexistentes, por lo que es necesario recurrir a la cooperación internacional y estrategias regionales no contempladas específicamente en la ley. Existen fórmulas para la accesibilidad no contempladas por la ley.	Me parece necesario especialmente para los usos huérfanos de medicaciones indicadas en patologías prevalentes. (segundos usos o usos off-label). Aquí hay un punto importante a mejorar la legislación actual.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	¿Considera suficiente la legislación nacional con respecto a enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?	¿Considera suficiente la legislación nacional relativa a medicamentos caracterizados por su orfandad? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?	¿Se toma en cuenta los antecedentes internacionales para la elaboración de la normativa nacional en materia de enfermedades raras y medicamentos caracterizados por su orfandad?	¿Está de acuerdo con la generación de un listado de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de manera similar al listado de medicamentos esenciales?
LEM	Considero que la legislación nacional se quedó en el intento con la sanción de la Ley 26.689, aún sin reglamentar. Primeramente habría que reglamentar esta ley 26.689 para poner en práctica sus postulados. Asimismo debería complementarse con alguna forma de financiamiento o estímulo al financiamiento (ejemplo: diferimiento impositivo a entidades que subvencionen investigación en estas enfermedades). Asimismo creo que el Estado debe definir claramente cuáles son las EPF Argentinas que desea priorizar en el fomento de la I+D para atacarlas.	Creo que debería analizarse el modelo propuesto por la Orphan Drug Act (ODA) de EE.UU. (financiamiento desde el Estado de los estudios preclínicos y clínicos, otorgamiento de un período de exclusividad a quien desarrolle este tipo de fármacos por resultar probadamente exitoso.	A mi saber y entender se toman tímidamente los antecedentes internacionales por ejemplo ANMAT Disposición 4622/2012 cita al CE 487/ 2000), lo que resulta en tímidos avances que no alcanzan para fomentar la I+D privada en estas EPF.	Por supuesto. Estos listados pueden ser revisados mediante seguimiento de vigilancia epidemiológica.
AR	Creo que hay que reglamentarla. Además sería muy interesante tener un registro de enfermedades de este tipo en el país.	En una reglamentación puede explicarse el alcance de la misma.	Existe una normativa, Disposición de ANMAT, en cuanto a aprobación o registro de drogas para enfermedades serias y raras.	Si, sería práctico, siempre dinámico.
AR	SI	SI	SI	El concepto de esencialidad de un medicamento, no es aplicable a enfermedades poco frecuentes.
LEM	Desconozco la legislación Argentina. Se requeriría una que contemple alternativas de financiamiento, bonificaciones impositivas u otros beneficios fiscales (como incentivo para la inversión) y fundamentalmente acelerar los tiempos y simplificar los trámites regulatorios.	Desconozco la legislación Argentina. Se requeriría una que contemple alternativas de financiamiento, bonificaciones impositivas u otros beneficios fiscales (como incentivo para la inversión) y fundamentalmente acelerar los tiempos y simplificar los trámites regulatorios.	Desconozco	No, todos los listados y regulaciones tienden a trabar el desarrollo, en lugar de impulsarlo.
LEM	No es suficiente. Se necesitan instrumentos de financiación para incentivar la I+D que tiene de por sí mucha incertidumbre más algún beneficio que mejore el retorno de la inversión por tipo de pacientes y efectivo desarrollo de una plataforma tecnológica que puedan compartir para medicamentos huérfanos y otros no huérfanos (toma rentabilidad porque se compromete a desarrollar huérfanos y otros)	Más que un problema de la legislación (aunque no es suficiente) es económico.	Sí. A diferencia de la legislación de USA que incluye también la financiación y no se movió la innovación con solo normas.	SI, es muy importante.
IC	Legislación insuficiente. Propongo ley de Investigación.	Legislación insuficiente. Propongo ley de Investigación.	No sabe	El Estado debería generar listados de medicamentos y dejar libre competencia exigiendo cumplimiento de normas GMP; Bioequivalencia y de Calidad.
IC	Se de la existencia de una Ley sobre enfermedades raras, pero hasta donde se no está aún reglamentada. Creo que necesariamente debe regularse la atención de las enfermedades raras, pero por sobre todo, de las enfermedades olvidadas que en nuestro país tienen un serio impacto en algunas regiones.	No, creo no hay legislación adecuada para estos medicamentos.	Si, se toman en cuenta las normas internacionales, pero dada la regionalización de algunas enfermedades, creo que deberían plantearse políticas propias más adecuadas a la región.	No contesta.

Fuente: Respuestas a la encuesta realizada.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuadro 14. Formación

Representa	¿Se incluye el concepto de orfandad en la formación de grado? ¿En qué carreras?	¿Se incluye el concepto de orfandad en la formación de post grado? ¿En qué carreras?	¿Se imparte formación continua en el equipo de salud respecto a enfermedades y medicamentos huérfanos?
Fundación	No puede contestar	No puede contestar	NO
CEM	NO	NO	NO
LEM	No tengo conocimiento. Creo que solo se menciona al pasar.	No tengo conocimiento.	Entiendo que no.
LEM	NO. Todo lo contrario deliberadamente se lo excluye. (Un decano de Facultad de Medicina comentó que deberían extender la carrera 3 años más para enseñar enfermedades que quizás nunca luego se verían)	Solo cuando es motivado por iniciativas personales de algunos profesionales o por el interés de la industria. No existe una formación global de políticas sanitarias en enfermedades raras.	No. Una encuesta hecha por la fundación GEISER en instituciones asistenciales muestra que incluso entre los expertos de una misma institución no existe una adecuada comunicación sobre esta temática.
LEM	NO	Depende de la orientación de la Especialidad	Existen diversas fuentes de información disponibles y alternativas de educación continuada que los médicos pueden consultar.
LEM	No conoce	No conoce	No conoce
LEM	Creo que no pero no tengo certeza.	Creo que no pero no tengo certeza.	No
IC	NO	Si , en algún lugar	No como política oficial
IC	No contesta	No contesta	No contesta
AR	No tengo información al respecto. En la Materia farmacología NO.	No tengo información	No tengo información
AR	En Farmacología se brinda el concepto de "Medicamento Huérfano".	En la Maestría de Investigación Clínica de la UAI, sí.	Desconocido.

Fuente: Respuestas a la encuesta realizada.

Cuadro 15. Situación

Representa	¿Existen políticas en la Argentina de promoción de I&D para enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad?	¿Conoce si hay un plan de desarrollo de medicamentos para enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias en la Argentina?	¿Existe en la Argentina un listado de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades graves?	¿Conoce si se ha realizado en la Argentina un relevamiento epidemiológico sobre estas enfermedades?	A partir de la disposición de registro Bajo Condiciones Especiales ¿conoce si hay en proceso de registro medicamentos bajo esta categoría?	¿Se encuentran disponibles medicamentos huérfanos de producción local?	¿Es posible importarlos de manera expeditiva?	¿Los servicios de salud cubren los costos de los tratamientos?
LEM	Esta dentro del Plan Argentina Innovadora 2020 del MINCYT, dentro del sector estratégico Salud. La premisa de: Focalizar el desarrollo tecnológico e innovación para la producción de Kits de diagnósticos, vacunas y tratamientos con foco en enfermedades infecciosas olvidadas o relevantes para nuestro país como Chagas y Dengue. Sin embargo, desconozco que haya una política nacional de Medicamentos Huérfanos dentro del MSAL.	En el marco del Plan Argentina Innovadora 2020, el MINCYT ha concretado algunas iniciativas, que cito como ejemplo: Premio Sanofi-CONICET Incentivo a la Innovación en Enfermedades Huérfanas para lograr avances tecnológicos en tratamientos, productos y diagnósticos orientados a enfermedades como Chagas, malaria, dengue, Leishmaniasis, tuberculosis y fiebre hemorrágica argentina. Marzo 2013: 3 investigadores recibieron 800 mil pesos para poner en marcha el prototipo de vacuna oral contra la enfermedad de Chagas. Fondos Fontar otorgados a: - Telemedicina para el tratamiento de la epilepsia, - Desarrollo de un larvicia biológico y ecológico para combatir el dengue, etc.	A mi entender no existe este listado aún.	Desconozco si se ha hecho este relevamiento aún, entiendo que no.	Desconozco	Que yo sepa aún no. Hay que ver el desarrollo de la investigación sobre Chagas del premio Sanofi – Conicet.	Desconozco	No porque no están en el PMO (Plan Médico Obligatorio).

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	¿Existen políticas en la Argentina de promoción de I&D para enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad?	¿Conoce si hay un plan de desarrollo de medicamentos para enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias en la Argentina?	¿Existe en la Argentina un listado de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades graves?	¿Conoce si se ha realizado en la Argentina un relevamiento epidemiológico sobre estas enfermedades?	A partir de la disposición de registro Bajo Condiciones Especiales ¿conoce si hay en proceso de registro medicamentos bajo esta categoría?	¿Se encuentran disponibles medicamentos huérfanos de producción local?	¿Es posible importarlos de manera expeditiva?	¿Los servicios de salud cubren los costos de los tratamientos?
Fundación	Hay líneas de financiamiento desde el Ministerio de Ciencia y Tecnología, para un grupo de patologías priorizadas, pero no necesariamente son para enfermedades de este tipo.	No, no conozco ningún plan.	Si existe, lo desconozco.	No, no se ha realizado.	No lo se	Si, algunos hay.	En general para casos individuales es más sencillo porque se importan para uso compasivo. En cambio si se requieren para programas de salud pública o tratamientos masivos, es muy difícil hacerlo de manera expeditiva.	En algunos casos sí, no en todos los casos.
CEM	SI	SI	EL ministerio ha desarrollado listados pero considero que son incompletos.	NO	SI	No tengo la información	SI	SI
LEM	Sé que desde el MINCYT se apoya con financiamiento la investigación y desarrollo de medicamentos, pero no estoy seguro que sea solo para enfermedades que se caractericen por dicha calificación.	No tengo conocimiento.	No tengo conocimiento.	No conozco, creo que no se ha realizado para estas enfermedades.	No estoy al tanto.	Entiendo que algunos sí.	Solo para casos de uso compasivo, donde se formula el pedido para un solo paciente.	Solo en algunos casos.
LEM	Existen subsidios oficiales que se utilizan para la I+D de productos huérfanos, pero no específicos y se consideran insuficientes como para encarar un proyecto de I+D en las etapas de riesgo.	La Argentina participa de programas eventuales de drogas huérfanas, originados por empresas privadas foráneas. No tengo conocimiento de que existan planes oficiales.	NO. Existen estadísticas parciales en algunas instituciones sin valor epidemiológico. Salvo excepciones no sirven para analizar mercados, ni políticas sanitarias y/o diseñar investigaciones.	Hay estudios parciales y aislados, pero no son auditable (sin procesos (GCP) y con importantes sesgos de diseño. Debe considerarse que un estudio epidemiológico bien ejecutado es de un costo superior al de una patología prevalente por lo que no hay datos confiables.	Entiendo que han comenzado estos procesos.	SI	NO. El mercado de drogas huérfanas en la Ar, como en la mayoría de los países de la región es incierto en las estadísticas internacionales y esa incertidumbre limita los planes de importación por parte del producto foráneo y no estimula al empresario local a hacerlo. Mucho más difícil hoy sería exportarlos, siendo esta una condición esencial para su I+D y producción.	A veces sí a veces no. Se cubren mejor a quienes viven en centros urbanos y tienen mayor conocimiento, poder adquisitivo o posibilidades de judicialización. La situación actual es muy inequitativa.
LEM	No que yo sea.	NO	Desconozco	NO	Desconozco	Desconozco	Si cuenta con registro de ANMAT, SI. En caso contrario debe seguir la alternativa de uso compasivo.	Generalmente los costos de ER o serias son cubiertos por seguros de salud privados o de Obras sociales las cuales reciben compensación desde la ex APE.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	¿Existen políticas en la Argentina de promoción de I&D para enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad?	¿Conoce si hay un plan de desarrollo de medicamentos para enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias en la Argentina?	¿Existe en la Argentina un listado de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades graves?	¿Conoce si se ha realizado en la Argentina un relevamiento epidemiológico sobre estas enfermedades?	A partir de la disposición de registro Bajo Condiciones Especiales ¿conoce si hay en proceso de registro medicamentos bajo esta categoría?	¿Se encuentran disponibles medicamentos huérfanos de producción local?	¿Es posible importarlos de manera expeditiva?	¿Los servicios de salud cubren los costos de los tratamientos?
LEM	SI	NO	No lo conoce	No conoce	No conoce	No conoce	Entiendo se puede hacer por vía uso compasivo.	No conoce
IC	NO	NO	NO	NO	NO	No sabe	SI	NO
IC	Hasta donde yo se, no hay políticas serias que promocionen La I+D en nuestro país e incluso pocas internacionales que sean serias.	No conosco	Si, están descritas en la Ley aún no reglamentada.	No contesta	No contesta	No contesta	No contesta	No contesta
AR	Hay una ley que no ha sido reglamentada.	NO	No oficial	No oficial	SI, varios	SI, producción local pero no de investigación en el país. Como la mayoría compran la materia prima (IFA) y desarrollan el producto.	Hay una norma que ha dado resultado hasta el momento.	La mayoría son medicamentos de alto costo, hay algunos sistemas prepagos que bajo presión judicial los "cubren".
AR	No conoce	No conoce	Hasta donde se la Fundación Geiser ha elaborado un listado de EPF publicado en Abril de 2009.	No conoce	SI	En la regulación nacional, no existe tal categoría.	SI	No conoce

Fuente: Respuestas a la encuesta realizada.

Cuadro 16. Incentivos

Representa	LEM	IC	IC	AR	AR
Respecto a los incentivos señale cual de los descriptos lo considera relevante para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad:					
E Créditos fiscales	SI	SI	SI	SI	SI
E Ayudas de investigación	SI	SI	SI	SI	SI
R Simplificación del proceso de registro y autorización.	SI	SI	SI		SI
O Nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas	SI	SI y además registrarlos.	SI	SI	SI
O Generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos	SI	SI, en el tratamiento de los pacientes.	SI	SI	SI
O Implementación de plataformas virtuales de información y capacitación;	SI	SI para tratar con medicamentos nuevos. No para inventar.	SI	SI	SI
O Generación de guías / protocolos de tratamiento y seguimiento.	SI		SI	SI	SI
C Exclusividad por un lapso de tiempo en el mercado	SI	SI	SI	Patente?	SI
C Compras públicas	SI	No porque apunta a corrupción.	SI	SI	SI
C Registro simultaneo en los países que integran el MERCOSUR.	SI	SI	SI	SI	SI

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	LEM	IC	IC	AR	AR
Enuncie otros que considere de relevancia o interés.	Económicos: exención de aranceles y derechos de importación de insumos y de exportación de producto terminado. Otorgamiento de patente sobre esas invenciones. Regulatorios: provisión de instancias de interacción con la academia para apoyo y complemento de la investigación privada. Provisión de apoyo para la redacción de protocolos clínicos que satisfagan los requerimientos de la autoridad sanitaria para la aprobación definitiva del fármaco.	Protección intelectual: no hay I+D cuando no hay protección intelectual. Simplificación de procesos regulatorios: para poder investigar Consortio de compras.	Creo que todos los puntos mencionados son importantes pero por sobre todo dada la baja frecuencia de las enfermedades, creo que es necesario planes integrales internacionales que permitan reunir el mayor número de pacientes para poder sacar conclusiones más fehacientes. Creo fundamental la estandarización de los estándares de calidad tanto en la recolección de los datos como en el archivo de los mismos, lo que implica un trabajo internacional conjunto que podrían instrumentarse desde los organismos internacionales relacionados con la salud pública (OMS, OPS).		Todos son importantes y relevantes en la medida de las necesidades en salud pública para este tipo particular de pacientes y patologías.
¿Considera de interés para la industria privada Argentina la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad que implique el reconocimiento registral y libre comercialización en los países integrantes del MERCOSUR partiendo de la premisa de la ampliación del mercado comercial?	Seguramente.	SI, Interesa Protección Intelectual o Exclusividad en el mercado.	Creo que es fundamental por la regionalización de las enfermedades, y la relevancia médico social que tienen las enfermedades.	SI	Desconocido.

Representa	Fundación	CEM	LEM	LEM	LEM	LEM
Respecto a los incentivos señale cual de los descriptos lo considera relevante para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad:						
E Créditos fiscales	SI	SI	SI	Es necesario cubrir los costos de las etapas de riesgo (es decir hasta la fase II clínica).	SI	SI
E Ayudas de investigación		SI	SI	Es necesario integrar el I+D del país con los planes maestros internacionales, cualquier iniciativa solo local sería improductiva y difícil de financiar. Ocurre lo mismo para cualquier país del mundo.		SI
R Simplificación del proceso de registro y autorización.	SI	SI	SI	No se trata de simplificar solamente sino de armonizar regionalmente los requerimientos regulatorios para que los estudios hechos en el país tengan reconocimiento de los países de la región y eviten la repetición de los mismos por motivos regulatorios. Por otra parte, en la práctica la repetición es imposible en muchas de las enfermedades raras. Las normas regulatorias deberían complejizarse en las etapas de post-comercialización para garantizar que la calidad, eficacia y seguridad de los productos huérfanos no sea inferior a los productos estándar.	SI	SI

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	Fundación	CEM	LEM	LEM	LEM	LEM
O Nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas				El nucleamiento físico es imposible para los pacientes con enfermedades raras. Puede hacerse parcialmente en las urbes mayores pero no equitativamente en el país. El nucleamiento virtual tiene problemas técnicos de importancia a ser resueltos dentro de un programa ad-hoc.		SI
O Generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos		SI		Las plataformas son positivas pero deben ser realizadas por expertos y mediante procedimientos transparentes.		Solo para medicamentos o Dispositivos con instrucciones especiales (esto es bueno en general pero no lo veo específico del tema)
O Implementación de plataformas virtuales de información y capacitación;		SI		Ídem anterior. Estas plataformas deben ser supervisadas por expertos y procesos transparentes. La intervención conjunta de gobiernos, industria, academia y organizaciones de pacientes formales debe ser considerada.		SI
O Generación de guías / protocolos de tratamiento y seguimiento.	SI		SI	Lo mejor es adaptar las guías internacionales. En mi experiencia las guías parciales caen en situaciones de conflictos de interés con frecuencia.		SI
C Exclusividad por un lapso de tiempo en el mercado				7 a 10 años son los tiempos en el exterior con mercados de mayor potencial de retorno de la inversión. En realidad el tiempo de exclusividad no tiene porqué ser igual para todos los productos y debe negociarse en función de la accesibilidad del producto para la población de la región.	SI	SI
C Compras públicas	SI	SI	SI	El sistema de accesibilidad en la Argentina es bastante desigual. El gobierno no tiene fondos para satisfacer la demanda de drogas y/o procedimientos médicos huérfanos específicos, ni siquiera se dimensionan los usos huérfanos que actualmente se hacen con los medicamentos y procedimientos comunes y que también se demandará cobertura. Si las compras públicas van a cubrir a la totalidad de afectados que se mencionan arriba cabe estimarse una suerte de duplicación del presupuesto nacional en salud en los años próximos, aspecto impracticable. Existen fórmulas de mayor equidad y racionalidad para la accesibilidad de la población.		SI
C Registro simultáneo en los países que integran el MERCOSUR.	SI	SI	SI	MERCOSUR es insuficiente. Hay que considerar una región armonizada de los 28 países de América Latina y el Caribe como para alcanzar mercados de 200.000 o algo más).		SI
Enuncie otros que considere de relevancia o interés.				Cooperación internacional Trabajo con expertos en políticas de enfermedades raras.		Involucrar al sistema público de salud en investigación clínica. Estimular la inversión en bioterios y fortalecer la normativa estableciendo además la habilitación obligatoria, para generar modelos animales para pruebas de concepto y estudios pre clínicos. Regular GLP similarmente a EE.UU.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	Fundación	CEM	LEM	LEM	LEM	LEM
¿Considera de interés para la industria privada Argentina la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad que implique el reconocimiento registral y libre comercialización en los países integrantes del MERCOSUR partiendo de la premisa de la ampliación del mercado comercial?	Si, creo que es un mecanismo que puede resultar de mucho interés para la industria.	Si. Es muy importante.	Sí, entiendo que la Industria lo vería de interés.	Si la industria privada nacional tuviera conciencia del enorme potencial en innovación y mercados de baja competencia a nivel mundial que implican las inversiones en drogas huérfanas deberían tener un enorme interés. Sin embargo las bajas expectativas y desarrollo del mercado actual desalientan al empresariado, históricamente acostumbrado a las inversiones de corto plazo y retorno de la inversión segura. El MERCOSUR solamente es insuficiente como mercado. La industria privada Argentina tiene poca experiencia en el manejo comercial de productos huérfanos y requerirá menores riesgos para interesarse en su comercialización. La industria foránea lo hace actualmente con baja expectativa comercial por el escaso desarrollo de la temática en la región.	SI	SI

Fuente: Respuestas a la encuesta realizada.

Cuadro 17. Centros, guías, protocolos y asociaciones de pacientes.

Representa	¿Que opina respecto a la especialización de centros para el nucleamiento de enfermos con patologías poco frecuentes o serias?	¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre al personal del equipo de salud?	¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre a los enfermos y su entorno inmediato?	¿Considera suficientes las guías y protocolos existentes para el seguimiento y tratamiento de estas patologías?	¿Se aplican las guías de Buenas Prácticas Clínicas en el tratamiento y seguimiento de enfermedades poco frecuentes y graves?	¿Como participan las Asociaciones Civiles que agrupan a enfermos y familiares de enfermos con estas patologías?	¿Considera importante empoderamiento de los pacientes para el avance de una política pública sobre enfermedades raras, desatendidas y sus tratamientos?
Fundación	Desconozco los resultados de la utilización de esta estrategia, aunque a priori me parece difícil nuclear a pacientes que pueden vivir geográficamente muy dispersos y probablemente muchos de ellos no tengan acceso a otros mecanismos de comunicación (internet, telefonía inteligente, etc..)	Sólo conozco asociaciones de pacientes que se dedican a informar sobre estas patologías.	Sólo conozco que las asociaciones de pacientes lo hacen.	No lo sé.	No lo sé.	Trabajan en sensibilización y acompañamiento a pacientes y familiares.	Siempre es importante el empoderamiento, sin embargo no es lo mismo definitivamente lo que debe hacerse desde la política pública en el caso de enfermedades raras que en el caso de enfermedades desatendidas.
CEM	Correcto	SI	No tengo la información	No tengo información	No tengo información	No contesta.	Es relativo. Existen empoderamientos que han sido solo políticos como en el caso del sida y otros que han tenido real efectividad.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	¿Que opina respecto a la especialización de centros para el nucleamiento de enfermos con patologías poco frecuentes o serias?	¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre al personal del equipo de salud?	¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre a los enfermos y su entorno inmediato?	¿Considera suficientes las guías y protocolos existentes para el seguimiento y tratamiento de estas patologías?	¿Se aplican las guías de Buenas Prácticas Clínicas en el tratamiento y seguimiento de enfermedades poco frecuentes y graves?	¿Como participan las Asociaciones Civiles que agrupan a enfermos y familiares de enfermos con estas patologías?	¿Considera importante el empoderamiento de los pacientes para el avance de una política pública sobre enfermedades raras, desatendidas y sus tratamientos?
LEM	Me parece que debe realizarse un análisis para cada enfermedad. Por ejemplo, en el caso de las enfermedades transmitidas por parásitos, existe el Instituto Nacional de Parasitología donde funciona el Hospital Fátala Chabén como centro de referencia del país.	Creo que el MINSA cuenta con un sistema online donde los profesionales pueden acceder a dicha información ó efectuar consultas al respecto.	No estoy informado.	No estoy al tanto, lo desconozco.	No estoy al tanto, lo desconozco.	Ofrecen contención e información complementaria a pacientes y familiares. Acompañan la labor del profesional.	Sin duda la participación activa de los pacientes es importante. No todos tienen la capacidad o los medios para movilizarse. En realidad, la política pública debiera avanzar sin necesidad de la acción de los pacientes.
LEM	Como idea es buena, pero lo veo poco practicable ya que los pacientes estarán dispersos geográficamente y se necesitaría de la cooperación de los médicos intervinientes en todo el país para que deriven sus pacientes a tales centros.	Desconozco	SI	Depende de cada patología que se considere.	Se aplican los mismos criterios de protección a los pacientes sujetos de investigación, manejo de datos y metodología general, pero se debiera considerar requerimientos regulatorios especiales (fundamental unificar fases II y III, reducir el n mínimo).	Brindan un apoyo importante a los pacientes, particularmente para la efectivización de la cobertura por parte de los seguros de salud.	Carezco de información para opinar al respecto.
LEM	Excelente	NO	No conoce, sería excelente.	No conoce	SI	No conoce	Es el camino correcto en un sistema democrático.
AR	Difícil, son muy distintas algunas.	No conozco.	No tengo información	No conoce tanto	Es un tema a considerar, creo que no hay hasta el momento.	En general son muy productivas, han logrado algunos adelantos.	SI, y el problema fundamental es quien paga los medicamentos.
AR	Es adecuado.	Fundación Geiser podría ser un tipo de centro de información sobre el tema.	Entendemos que la Fundación Geiser podría ser un centro de referencia.	Desconoce	Desconoce	Desconoce	SI

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Representa	¿Que opina respecto a la especialización de centros para el nucleamiento de enfermos con patologías poco frecuentes o serias?	¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre al personal del equipo de salud?	¿Existen Centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre a los enfermos y su entorno inmediato?	¿Considera suficientes las guías y protocolos existentes para el seguimiento y tratamiento de estas patologías?	¿Se aplican las guías de Buenas Prácticas Clínicas en el tratamiento y seguimiento de enfermedades poco frecuentes y graves?	¿Como participan las Asociaciones Civiles que agrupan a enfermos y familiares de enfermos con estas patologías?	¿Considera importante el empoderamiento de los pacientes para el avance de una política pública sobre enfermedades raras, desatendidas y tratamientos?
LEM	No tienen sentido para enfermedades de población dispersa. Hay otras modalidades que funcionan con eficiencia	Existen algunos centros con experiencia en algunas de las enfermedades raras. Los mejores centros de información se encuentran en el exterior. Los centros industriales tiene conflictos de interés y los centros de pacientes tienen en general deficiencias importantes y con frecuencia conflictos de interés.	En el exterior sí. En la Argentina existen centros académicos u ONGs, pero sin control de calidad ni la prudente responsabilidad profesional. Existen centros bajo conflictos de interés.	No. La gran mayoría de condiciones carece de guías y de información actualizada y supervisada por expertos.	Las BPC o GCO se aplican a estudios clínicos no a tratamientos o seguimientos individuales.	Existen diferentes agrupaciones con diferentes características. Muchas son ideadas y sostenidas por intereses comerciales, carecen de alcance integral, integración con sus pares del exterior, conciencia de trabajo colectivo (solo se ocupan de la condición específica y eso les resta capacidad operativa). En el exterior han funcionado mejor las organizaciones de pacientes "paraguas" es decir, aquellas que sostienen al conjunto de enfermedades raras. En la Argentina hay una sola organización inscrita en la IGJ con esa característica, que es el (Grupo de Enlace Investigación y Soporte de Enfermedades Raras, www.fundaciongeiser.or) con sede en Mendoza, de alcance latinoamericano y adecuada inserción internacional. La misma ha organizado congresos Argentinos, latinoamericanos y mundiales de enfermedades raras y drogas huérfanas habiendo asesorado a varios países de Latinoamérica en leyes de drogas huérfanas.	No solo es importante sino necesario como se ha demostrado en otros países. En la Argentina, sin embargo, es necesario clarificar el estado legal, transparencia y experiencia de varias organizaciones antes de ser empoderadas, caso contrario solo funcionan como herramientas de demanda de cobertura de gastos para un sector limitado de la población.
LEM	Creo sería una forma eficiente de atender este tipo de enfermedades y de manejar de forma inteligente los recursos económicos	Creo que no	Si hay, no los conozco.	Desconozco	Desconozco	Son grandes promotores de legislación, de información y contención a estos enfermos y a sus familiares.	SI, creo que tienen mucho que aportar por vivir estas afecciones y los obstáculos que encuentran en el sistema para su diagnóstico precoz y su tratamiento eficiente.
IC	SI para que pacientes se encuentre con gente capacitada	NO	No los conozco.	No sabe.	NO	Generan presión política sin demasiado éxito	SI
IC	No contesta	No contesta	No contesta	No contesta	No contesta	No contesta	Cuando los pacientes se agrupan y forman fundaciones y grupos de pacientes en este tipo de enfermedades, sin duda que cobran más relevancia y mayor notoriedad social, por lo que creo que sí, un mayor poder de los pacientes da más impulso a políticas y a investigaciones relacionadas.

Fuente: Respuestas a la encuesta realizada.

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Cuadro 18. ¿Quién considera que debe...?

Representa	Fundación	CEM	LEM	LEM	LEM	LEM
Quién considera que debe investigar sobre medicamentos caracterizados por su orfandad						
Laboratorios de producción pública de medicamentos			SI	Sí. En especial formulaciones huérfanas.		
Industria farmacéutica privada			SI	Sí, quienes tengan know-how adquirido y en cooperación y con un up-grade de procedimientos y calidad industrial	SI	SI
Laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada		SI	SI	Eventualmente sí.	SI	
Otros	La investigación puede ser realizada por cualquiera, no necesariamente debe ser un laboratorio, la investigación puede hacerse desde los sectores de ciencia y tecnología que no son necesariamente laboratorios			En otros países lo que mejor funciona son los centros oficiales o privados de investigación conectados con la industria y asistencia gubernamental, todos en un plan maestro en conexión con el know-how internacional. En productos huérfanos no hay margen para las experiencias solitarias ni planes desalineados.	Universidades Investigadores independientes	Institutos académicos
Quien considera que debe desarrollar los medicamentos caracterizados por su orfandad:						
Laboratorios de producción pública de medicamentos			SI	No. No tienen recursos suficientes ni capacidad operativa instalada para la producción regional requisito indispensable para que un proyecto de esta naturaleza resulte exitoso. Las ONGs de pacientes demandan una producción igual al del estándar de la comunidad en la que viven y eso implica un gasto extra en controles de calidad que los LPP suelen no mantener.		
Industria farmacéutica privada			SI	Sí. La industria nacional o asociaciones de industrias regionales.	SI	SI
Laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada		SI	SI	Eventualmente sí.	SI	
Otros	No se puede generalizar, porque depende de muchos factores, sin embargo creo que la mejor alternativa en cada caso será la conformación de consorcios público privados donde cada socio aporte lo mejor que tiene		Al igual que la respuesta anterior, pueden ser todos. Lo ideal es establecer sinergias entre ellos para lograr potenciar las capacidades.			

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Quien considera que debe producir medicamentos caracterizados por su orfandad:	Fundación	CEM	LEM	LEM	LEM	LEM
Laboratorios de producción pública de medicamentos			SI	SI. Probado que alcancen un estándar de calidad aprobable por las regulaciones regionales.		
Industria farmacéutica privada			SI	SI. Probado que alcancen un estándar de calidad aprobable por las regulaciones regionales.	SI	SI
Laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada		SI	SI	Eventualmente sí.	SI	
Otros	No se puede generalizar, porque depende de muchos factores, sin embargo creo que la mejor alternativa en cada caso será la conformación de consorcios público privados donde cada socio aporte lo mejor que tiene		Al igual que la respuesta anterior, pueden ser todos. Lo ideal es establecer sinergias entre ellos para lograr potenciar las capacidades.			

Representa	LEM	IC	IC	AR	AR
Quien considera que debe investigar sobre medicamentos caracterizados por su orfandad					
Laboratorios de producción pública de medicamentos	SI	NO	SI	SI	SI
Industria farmacéutica privada	SI	SI	SI	SI	SI
Laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada	SI	Consortios donde se invierta dinero	SI	SI	SI
Otros	Creo que todos los precitados pueden investigar sobre estas enfermedades, con legislación y estímulo adecuados, en donde las condiciones sean transparentes e igualitarias para cualquiera que desee embarcarse en esta tarea.	Consortios de Investigación Público - Privado	Creo que todos deberían poder hacerlo, pero en estas cuestiones donde hay tanto impacto social con menos rédito económico, creo que el estado debería impulsarlo con una política de unión entre lo público y lo privado, manteniendo nivel de producción, de investigación y los menores costos posibles. No creo que deba ser un patrimonio de producción pública o privada, creo que tiene que haber una interrelación entre lo público y lo privado para lograr mejores estándares.	Lo bueno sería que todos. La investigación es muy onerosa y depende de quien tenga el dinero. La capacidad intelectual y técnica puede hallarse.	Todos deben contribuir al esfuerzo conjunto.
Quien considera que debe desarrollar los medicamentos caracterizados por su orfandad:					
Laboratorios de producción pública de medicamentos	SI	NO	SI	SI	SI
Industria farmacéutica privada	SI	SI	SI	SI	SI
Laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada	SI	Consortios donde se invierta dinero	SI	SI	SI
Otros	Ídem anterior	Consortios de Investigación Público - Privado	Ídem anterior, quizás con todavía mayor participación del estado.	Ídem anterior	Ídem anterior

Incentivos para la investigación, desarrollo, registro y comercialización de medicamentos, para enfermedades poco frecuentes o serias en la Argentina.

Quien considera que debe producir medicamentos caracterizados por su orfandad:	LEM	IC	IC	AR	AR
Laboratorios de producción pública de medicamentos	SI	SI. Siempre que respete GMP, Bioequivalencia y Calidad	Ídem anterior	SI	SI
Industria farmacéutica privada	SI	SI. Siempre que respete GMP, Bioequivalencia y Calidad	Ídem anterior	SI	SI
Laboratorios de producción pública de medicamentos asociados a la industria farmacéutica privada	SI	SI. Siempre que respete GMP, Bioequivalencia y Calidad	Ídem anterior	SI	SI
Otros	Ídem anterior	Es independiente: Siempre que respete GMP, Bioequivalencia y Calidad	Ídem anterior, quizás con todavía mayor participación del estado.	Ídem anterior	Ídem anterior

Fuente: Respuestas a la encuesta realizada.