



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS POLÍTICAS SANITARIAS  
PARA ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS  
HUÉRFANOS Y CÓMO HAN AFECTADO EN EL ACCESO EN  
CHILE Y OTROS 9 PAÍSES.**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

---

Prof. Ariel Castro Lara  
Patrocinante y Director de Tesis  
Depto. De Ciencias y Tecnología Farmacéutica  
Fac. Cs. Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile

**CAMILA LEONOR IGNACIA FERRANDO FERRANDO**  
Santiago, Chile  
2022



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi familia por entregarme siempre cariño y disposición de ayuda en todo mi proceso educativo; por esforzarse en conseguir para mí las mejores herramientas y por enseñarme que cualquier cosa que haga debía hacerla con perseverancia, responsabilidad y sobre todo cariño. Especialmente agradecer a mis padres, Luciano y M.<sup>a</sup> Cecilia por darme las mejores herramientas e impulso; a mi hermana Karen que me ayudaba a estudiar moléculas de memoria hasta altas horas de la noche; a mi abuela M.<sup>a</sup> Inés por su consejo y a mis tías Patty, Yoya y Kari por guiarme y aconsejarme.

También a Raúl, por acompañarme en todo este camino; por siempre confiar en mis capacidades, respetarme y decir que todo iba a estar bien incluso cuando el panorama se veía cuesta arriba. Me hace muy feliz compartir contigo este logro y sé que estás orgulloso de mí.

Este largo camino no hubiese sido posible sin mis amigas y amigos. Por eso quiero agradecer a Javi Cano y Byron Castillo por acompañarme desde el principio. También agradecer a Martín Bravo, Violeta Segura y Haylin González por la compañía y linda amistad que me ofrecieron en mis últimos años de carrera.

Quiero agradecer muy cariñosamente al coro de la facultad, a su directora Karin Friedli, a Pauli, Cami, Vale, Victor, Meli, Aldo y a todos quienes han pasado por él; por ofrecerme su amistad y compartir conmigo este amor por la música.

Me gustaría agradecer también a cada uno de los profesores que me formaron durante esta etapa. Desde ellos no sólo aprendí sobre química y medicamentos, sino también sobre responsabilidad y liderazgo. Especialmente agradecer al profesor Ariel por aceptarme en su grupo de tesis y presentarme este interesante y olvidado tema; también por apoyarme durante todo el proceso y por ofrecer su consejo siempre desde el positivismo y el respeto.



# ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	2
ÍNDICE GENERAL.....	3
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	7
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
RESUMEN .....	8
SUMMARY .....	9
INTRODUCCIÓN .....	10
OBJETIVOS .....	14
Objetivo General .....	14
Objetivos específicos .....	14
METODOLOGÍA .....	14
Diseño de estudio:.....	14
Universo:.....	14
Fuente de información: .....	15
Criterios de exclusión e inclusión.....	15
Análisis .....	16
RESULTADOS.....	17
Estrategias que favorecen el acceso a medicamentos huérfanos.....	18
Legislación, regulación y políticas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos:.....	19
Acceso al tratamiento: precio y reembolso .....	25
Disponibilidad de tratamiento .....	29
Diagnóstico .....	33
Atención al paciente .....	35
Investigación y Desarrollo. ....	40
Organizaciones.....	46
Tabla Comparativa de las principales estrategias utilizadas en diez países.....	51
Exponer los resultados de las estrategias en el acceso a medicamentos mediante datos cuantitativos.....	55
Legislación, regulación y políticas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos:.....	55



Acceso al tratamiento: precio y reembolso .....	55
Disponibilidad de tratamiento .....	56
Investigación y Desarrollo. ....	57
DISCUSIÓN .....	59
CONCLUSIÓN .....	65
REFERENCIAS.....	66



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADAPT-SMART: Desarrollo acelerado de terapias apropiadas para pacientes: un enfoque sostenible de múltiples partes interesadas desde la investigación hasta los resultados del tratamiento
AMNOG: "Ley de Reorganización del Mercado de Productos Farmacéuticos"
ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ASTERIX: Avances en el diseño de ensayos pequeños para la innovación y excelencia reguladora
CHMP: Comité de Medicamentos Huérfanos de Uso Humano
COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COMP: Comité de Medicamentos Huérfanos.
CONICYT: Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica
CORD: -Organización Canadiense de Enfermedades Raras
CUP: Programas de Uso Compasivo
E.E.U.U.: Estados Unidos
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
ER/ EE. RR: Enfermedad rara/ Enfermedades raras
ETESA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
EUnetHTA: Red Europea para las Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FADEPOF: Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes
FECHER: Federación para Enfermedades Raras
FECOER: Federación Colombiana de Enfermedades Raras
FISH: Hibridación Fluorescente in situ
FP: Programa Marco
GAS: Escala de Medición de Logros
G-BA: Comité Federal Unido
GCP: Buenas Prácticas Clínicas
GES: Garantías Explícitas de Salud
GMP: Buenas Prácticas de Manufactura
HAS: Alta Autoridad de Salud” de Francia
I+D: Investigación y Desarrollo
ICERs: Instituto de Revisión Clínica y Económica
ICORD: Conferencia Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos
IDEAL: Diseño Integrado y Análisis de Ensayos para Poblaciones Pequeñas.



IMI e IMI2: Iniciativas de Medicamentos Inovadores
InSPiRE: Metodología Innovativa para Investigación en Poblaciones Pequeñas
IQWiG: Instituto Independiente de Calidad y Eficacia en Salud
IRDiRC: Consorcio Internacional para la investigación en Enfermedades Raras
ISP: Instituto de Salud Pública de Chile
LRS: Ley Ricarte Soto
MAPPs: Medicines adaptive pathways to patients
MH/ MM. HH.: Medicamento Huérfano /Medicamentos Huérfanos
MoCA: Mecanismo de Acceso Coordinado a Medicamentos Huérfanos
NGS: Secuenciación Masiva en Paralelo
OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.
PIP: Plan de Investigación Pediátrica
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.
QALY: Año de Vida Ajustado por Calidad
SAP: Programa Especial de Acceso a Medicamentos
SPG: Ensayos Clínicos con Pequeños Grupos de Personas
STAMP: Grupo experto en Acceso Seguro y Oportuno a Medicamentos
U.E.: Unión Europea.
PIB: Producto Interno Bruto
GS: Gasto en Salud



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Línea de tiempo de las primeras leyes y programas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos en los países estudiados (creación propia).....	25
Ilustración 2: Exámenes genéticos cubiertos por FONASA en Chile(4).....	34

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: PIB nominal per cápita en USD de los países pertenecientes a la OCDE incluidos en el trabajo. Elaboración propia .....	12
Tabla 2: Gasto total en Salud per cápita en USD de los países pertenecientes a la OCDE incluidos en el trabajo. Elaboración propia.....	13
Tabla 3: Metodología. Criterios de inclusión .....	15
Tabla 4: Metodología. Criterios de exclusión .....	16
Tabla 5: Número de documentos por tipo de búsqueda.....	18
Tabla 6: Número de documentos por área geográfica estudiada. Creación propia.....	18
Tabla 7: Tabla comparativa de las principales estrategias utilizadas en los diez países. Elaboración propia .....	54



## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades poco frecuentes o enfermedades raras constituyen un problema de salud pública desde hace más de 40 años. La dificultad de los pacientes para acceder a diagnósticos y/o tratamientos está dado principalmente por falta de disponibilidad y el alto costo de estos. Es por esto por lo que pacientes y sus cuidadores han luchado para que se establezcan leyes y políticas que aseguren el acceso a estas prestaciones. Desde este esfuerzo nace en 1983 la primera Ley de Medicamentos Huérfanos en Estados Unidos, la cual abrió una ventana para la creación de regulaciones sobre las enfermedades raras y sus tratamientos en otros países. **Objetivo:** Esta revisión sistemática tiene como objetivo describir y comparar las leyes, políticas y las principales estrategias adoptadas en diez países con distintos grados de desarrollo, con el fin de evaluar sus beneficios. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La información se obtuvo desde tres bases de datos: Pubmed, Embase y ScienceDirect, en lo que se recolectaron estudios publicados entre 2011 y 2021 sobre políticas de enfermedades raras y acceso a medicamentos huérfanos en diez países: Francia, Alemania, Suecia, Japón, Canadá, México, Colombia, Argentina y Chile. Para cada país se evaluaron seis temas diferentes: legislación, acceso y disponibilidad de tratamiento, programas de diagnóstico, atención al paciente, investigación y desarrollo; y organizaciones defensoras de pacientes. **Resultados:** En el estudio se observó que la mayoría de los países estudiados contaban con políticas específicas sobre enfermedades raras, pero en diferente grado de implementación. También que en aquellos países de menor desarrollo las estrategias que favorecen la disponibilidad a MMHH no han logrado garantizar el acceso. Todos los países del estudio contaban con programas que permitían el diagnóstico de al menos dos enfermedades raras. Los programas que favorecen la atención al paciente estaban presentes sólo en aquellos países con regulaciones específicas y han mejorado la calidad de atención. Los programas oficiales destinados a promover la investigación y desarrollo han favorecido la innovación de medicamentos huérfanos y han aportado al conocimiento de algunas enfermedades raras. Las organizaciones de pacientes se encargan de llenar los vacíos de las regulaciones y trabajan activamente en el desarrollo de programas y políticas. **Conclusiones:** Aquellos países con políticas mejor implementadas también cuentan con mayor desarrollo económico, siendo Alemania y Francia los más exitosos y Chile con México los menos exitosos al momento de garantizar acceso a tratamiento. Estos hallazgos ayudan a comprender las diferencias en el acceso entre los diez países y presenta una oportunidad de mejora para aquellos sin leyes o regulaciones específicas o mal implementadas.





## SUMMARY

**Introduction:** Uncommon diseases or rare diseases have been a public health problem more than 40 years. The access to diagnoses and/or treatments' difficulties are mainly due to lack of availability and their high cost. Patients and their caregivers have fought for laws and policies to ensure access to these benefits. From this effort, the first Orphan Drug Law was born in the United States in 1983, which opened a window for the creation of regulations on rare diseases and their treatments in other countries. **Objective:** This research describes and compares the laws, policies and main strategies adopted in ten countries with different levels of development, in order to assess their benefits. **Methodology:** A systematic review was carried out. The information was obtained from three databases: Pubmed, Embase and ScienceDirect, collecting studies that were published between 2011 and 2021 regarding rare disease policies and access to orphan drugs in ten countries: France, Germany, Sweden, Japan, Canada, Mexico, Colombia, Argentina and Chile. For each country, six topics were evaluated: legislation, access and availability of treatment, diagnostic programs, patient care, research and development; and patient advocacy organizations. **Results:** The study found that most of the countries studied had specific policies on rare diseases, but to a different degree of implementation. Also, in less developed countries, the strategies seeking an improvement on availability to orphan drugs have failed to guarantee access. All the countries in the study had programs that allowed the diagnosis of at least two rare diseases. Programs about patient care were present only in those countries with specific regulations and these have improved the quality of care. Official programs on research and development have favored the innovation of orphan drugs and have contributed to the knowledge of some rare diseases. Patient organizations are charged with filling regulatory gaps and play an active role in developing programs and policies. **Conclusions:** Those countries with better implemented policies also have greater economic development, with Germany and France being the most successful and Chile with Mexico the least successful when it comes to guaranteeing access to treatment. These findings help to understand the differences in access among the ten countries and present an opportunity for improvement for those without specific or poorly implemented laws or regulations.



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de baja prevalencia son conocidas bajo el nombre de “enfermedades raras” o “enfermedades huérfanas”. A pesar de ser llamadas de esta manera, se cree que la prevalencia total combinada real en las poblaciones es entre un 6 y 8%, debido al elevado número de enfermedades raras (EERR) identificadas (5000-8000)(1). Dentro de las EERR se encuentran malformaciones congénitas, enfermedades de orden genético, neoplásico, autoinmune, infeccioso, degenerativo, entre otros (2). Actualmente, no existe una definición universal para el concepto de enfermedad rara (ER), pero hay países que han definido el concepto; por ejemplo, E.E.U.U., en el “Orphan Drug Act” (Ley de Medicamentos Huérfanos) de 1983 definió una enfermedad rara por el número de personas afectadas. De acuerdo con esta definición, la actual prevalencia de las enfermedades raras varía con el número de población. Una enfermedad es considerada rara si afecta a menos de 200.000 individuos, mientras otros países definen una enfermedad rara en base a tasas de prevalencia. Por ejemplo, en Europa, la “Orphan Medicinal Product Regulation N°141/200” ha definido que las enfermedades se deben considerar raras cuando afectan a menos de cinco individuos en 10.000 habitantes en la U.E. (3). Muchos países latinoamericanos han adoptado la definición europea de EERR, tales como Argentina, Chile y México. Brasil por su parte, definió como enfermedad rara, a aquella que afecte a menos de 65 personas en 100.000 habitantes(4). Japón, al igual que Estados Unidos define a las EERR en base al número de individuos afectados, los cuales deben ser menor a 50.000 (5) y Canadá las ha definido como aquellas que afectan a menos de 5 personas en 10.000 habitantes.

La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) define a los productos medicinales destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades raras bajo el nombre de medicamentos huérfanos(6).

Los MMHH van dirigidos a tratar afecciones tan infrecuentes que los fabricantes no están dispuestos a comercializar bajo las condiciones habituales del mercado (7). El proceso que va desde el descubrimiento de una nueva molécula a su comercialización es largo (en promedio 10 años), conlleva un alto costo (varias decenas de millones de euros) y muy poco seguro (de 10 moléculas ensayadas, sólo una suele tener un efecto terapéutico). Desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad rara no permite, en general, recuperar el capital invertido para su investigación. Tenemos tres casos en los cuales se habla de medicamento huérfano. El primer caso ocurre cuando los productos están destinados a tratar enfermedades raras; el segundo caso es para referirse a productos retirados del mercado por razones económicas o terapéuticas, como lo es el caso de la talidomida, medicamento ampliamente usado como hipnótico que fue retirado por su alto riesgo teratogénico. Sin embargo, este medicamento mostró propiedades analgésicas interesantes para enfermedades como la lepra o el lupus eritematoso, que son afecciones que no cuentan



con un tratamiento disponible. El último caso, es para referirse a medicamentos que no han sido desarrollados(7).

Debido al complicado acceso a medicamentos huérfanos, varios países han modificado sus leyes o promulgado otras nuevas, presentando incentivos a la industria farmacéutica. Según Bouwman et. al. la fuerza motriz detrás de la implementación de las leyes y programas de medicamentos huérfanos tanto en EE. UU. y más tarde en Europa, fueron las organizaciones de pacientes (8).

El primer país que legisló sobre este tema fue Estados Unidos que en 1983 aprueba el “Orphan Drug Act”; esta ley está enfocada en estimular la producción de medicamentos para enfermedades raras ofreciendo incentivos como becas de investigación, créditos fiscales, exención de aranceles y siete años de exclusividad de venta a las compañías farmacéuticas (9).

En Latinoamérica, los desafíos son similares a otras partes del mundo en que los pacientes siguen luchando para el acceso temprano a diagnóstico y a las últimas tecnologías en el manejo y tratamiento de sus condiciones. Mientras tanto, los marcos regulatorios y protecciones legales son relativamente nuevos y por esto, quienes toman las decisiones generalmente carecen de información confiable y no fue hasta hace poco que tomaron más conciencia de los desafíos particulares que suponen las enfermedades raras (10).

En Chile, se desconoce la prevalencia de las enfermedades raras, debido a que la información epidemiológica que se lleva a cabo mediante la Encuesta Nacional de Salud no recolecta información sobre estas. Existen datos que muestran que las anomalías congénitas son la segunda causa de mortalidad infantil, presentándose muchas de ellas en el contexto de las EERR(4).

A la fecha no se conocen trabajos que hayan comparado las principales políticas públicas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos y sus resultados en el acceso y disponibilidad del tratamiento en los diez países estudiados pertenecientes a las siguientes cuatro áreas geográficas: Asia, Norteamérica, Europa y Latinoamérica.

Es por esto por lo que este trabajo resulta novedoso y responde a la necesidad de contar con más artículos que integren a países de referencia -como lo son Francia y Alemania- con aquellos países en etapas tempranas de implementación de las estrategias, como Latinoamérica y Canadá.

Nueve de los diez países seleccionados para la búsqueda son parte de la OCDE, con excepción de Argentina, que ha sido seleccionada por su cercanía a Chile y porque, al tener una ley específica en la materia, supone ser uno de los países avanzados en el acceso a medicamentos huérfanos en la zona.



Los nueve países restantes se seleccionaron por tener distintos valores de gasto en salud<sup>1</sup>(GS) y de producto interno bruto<sup>2</sup> (PIB)(véase Tabla 1 y Tabla 2). Por consiguiente, se obtiene un amplio y variado panorama de la situación de los medicamentos huérfanos y enfermedades raras en distintas zonas geográficas y en países con distintos indicadores económicos.

Los valores del PIB y gasto en salud total -obtenido desde la OCDE(11,12)- de cada país estudiado se presentan en orden decreciente en la tabla 1 y tabla 2, respectivamente.

*Tabla 1: PIB nominal per cápita en USD de los países pertenecientes a la OCDE incluidos en el trabajo. Elaboración propia*

País	PIB (USD/ cápita)
Alemania	58553
Suecia	55038
Francia	46691
Canadá	46611
Japón	42433
Chile	24689
México	18963
Brasil	15417
Colombia	15371

---

<sup>1</sup> Gasto en Salud: mide el consumo final de bienes y servicios sanitarios (es decir, el gasto corriente en salud), que incluye la salud personal (curación, rehabilitación, cuidados de largo plazo, servicios y equipos médicos auxiliares) y los servicios colectivos (servicios de prevención y salud pública, así como la administración del sistema sanitario), pero se excluye el gasto en inversión(11).

<sup>2</sup> Producto Interno Bruto: medida estándar del valor agregado creado mediante la producción de bienes y servicios en un país durante un periodo determinado. Este indicador también mide los ingresos obtenidos de dicha producción, o la cantidad total gastada en bienes y servicios (menos importaciones)(12).



*Tabla 2: Gasto total en Salud per cápita en USD de los países pertenecientes a la OCDE incluidos en el trabajo. Elaboración propia*

País	Gasto en Salud (USD/cápita)
Alemania	6731
Suecia	5754
Francia	5564
Canadá	5414
Japón	4691
Chile	2232
Brasil	1514
Colombia	1276
México	1198

Este trabajo consta de tres partes, primero se describirán cuáles son las principales políticas y estrategias identificadas en los países seleccionados para abordar el acceso a tratamiento. Luego, se elaborará una tabla resumen comparándolas y en la última parte, se evaluará cómo han modificado esas estrategias el acceso a medicamentos huérfanos.



## OBJETIVOS

### ***Objetivo General***

Describir, evaluar y comparar las estrategias, planes, programas y legislaciones sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos adoptadas en nueve países de la OCDE de ingresos y zonas geográficas diferentes y Argentina.

### ***Objetivos específicos***

Objetivo 1: Describir las estrategias adoptadas en Chile y otros nueve países para facilitar el acceso a medicamentos huérfanos (MMHH).

Objetivo 2: Comparar las estrategias utilizadas en los 10 países en cuanto a legislación, acceso y disponibilidad de tratamiento, programas de diagnóstico, atención al paciente, investigación y desarrollo; y organizaciones defensoras de pacientes.

Objetivo 3: Exponer los resultados de las estrategias en el acceso a medicamentos mediante datos cuantitativos.

## METODOLOGÍA

### ***Diseño de estudio:***

Corresponde a una revisión sistemática, que es un resumen estructurado de la información disponible destinado a responder una pregunta clínica específica. Se considera que, al estar compuesto de múltiples artículos y fuentes de información, entrega el más alto nivel de evidencia.

Además, se caracterizan por tener un proceso de elaboración transparente y comprensible al recolectar, seleccionar, evaluar críticamente y resumir toda la evidencia disponible con respecto a la efectividad de un tratamiento, diagnóstico y pronóstico; que permite disminuir al máximo el riesgo de sesgo para luego tomar decisiones clínicas informadas basadas en evidencia(13).

### ***Universo:***

Artículos y/o documentos encontrados en la búsqueda sistemática y manual que tengan relación con enfermedades raras y medicamentos huérfanos.



### **Fuente de información:**

Para el primer objetivo se utilizó Pubmed, Embase y ScienceDirect. Se realizó una búsqueda en cada base de datos para cada objetivo. Para el primer objetivo se utilizó la fórmula de búsqueda: "orphan drugs" AND "rare diseases" AND "access".

Para el tercer se utilizó ScienceDirect y Pubmed. En ambas bases de datos se utilizó la misma fórmula de búsqueda: "reimbursement" AND "patient access" AND "orphan drugs".

Además de la búsqueda sistematizada, se revisaron en la plataforma Pubmed los artículos similares o "cited by" de las publicaciones seleccionadas en cada búsqueda, con el fin de encontrar documentos que respondan a los objetivos uno y dos que no se obtuvieron como resultados en las dos búsquedas sistemáticas.

Además de lo anterior, se revisaron páginas gubernamentales con el fin de complementar información.

### **Criterios de exclusión e inclusión.**

Tabla 3: Metodología. Criterios de inclusión

Año de publicación	2011-2021
Tipo de publicación	Revisión, revisión sistemática, capítulo de libro.
Países estudiados	Francia, Alemania, Suecia, Canadá, Colombia, Argentina, Chile, Japón, Brasil, México
Tipos de medicinas estudiadas	Medicamentos huérfanos, medicamentos destinados al tratamiento, diagnóstico de enfermedades raras.
Definiciones y temas para incluir	Medicamentos huérfanos, enfermedades raras, acceso (de pacientes), reembolso, disponibilidad, regulación.
Resultados esperados en la búsqueda	Leyes, políticas, planes, resoluciones, decretos relacionados al acceso a medicamentos huérfanos para el tratamiento de enfermedades raras en los países seleccionados. Evaluación de las estrategias utilizadas por ellos.



Tabla 4: Metodología. Criterios de exclusión

1.-	Documentos que no estén en idioma español o inglés.
2.-	Estudios clínicos, metaanálisis, artículos periodísticos.

## **Análisis**

Se revisó la literatura de forma sistemática para asegurar que este documento incluya la mayor información posible sobre el tema en cuestión.

Para la estructura de este trabajo se definieron temas y subtemas en cada objetivo -acorde a los encontrados en los documentos estudiados- haciendo una síntesis completa de la información.

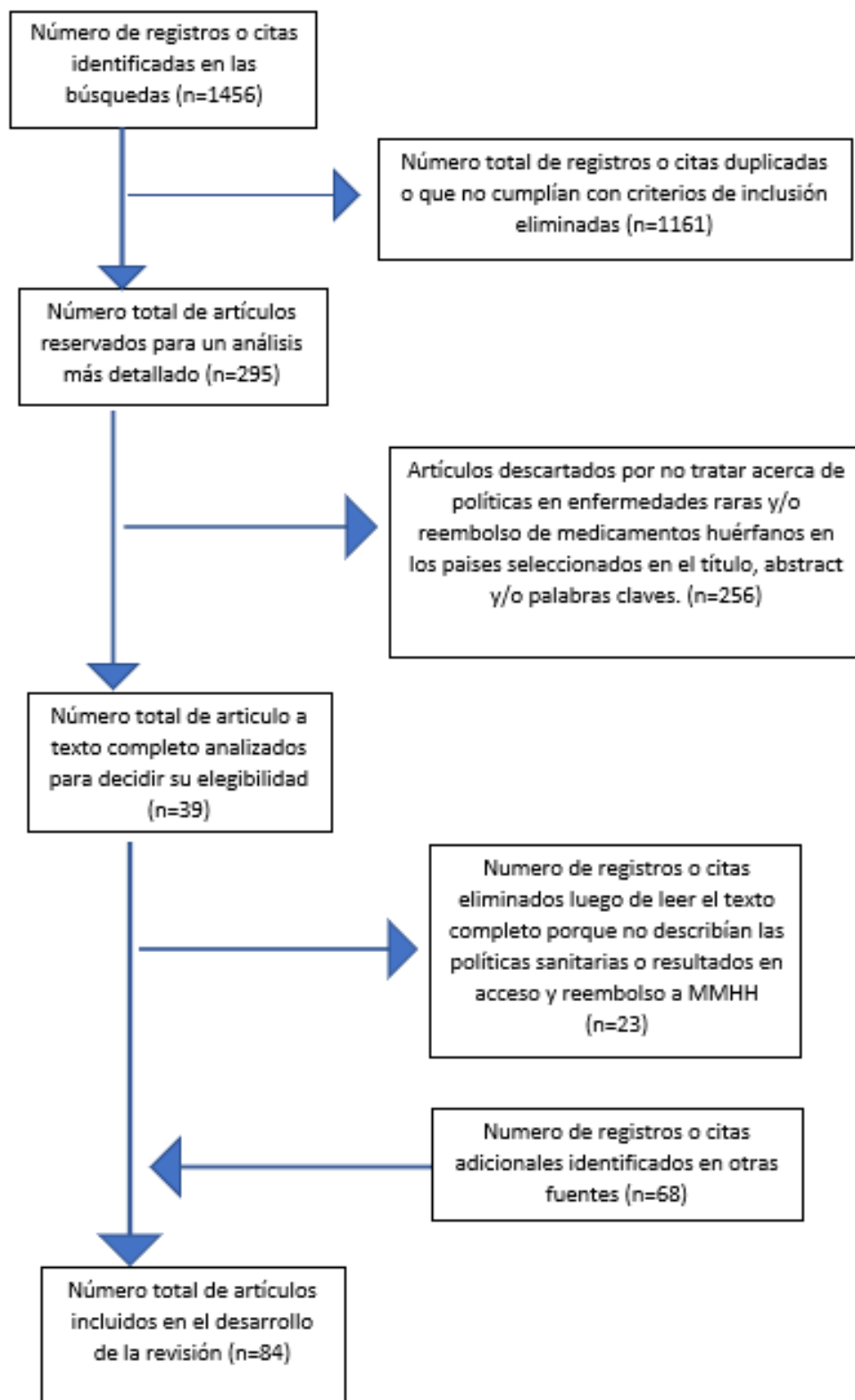
Para efectos del presente trabajo, disponibilidad a medicamentos huérfanos y acceso a medicamentos huérfanos serán definidos como:

- Disponibilidad: es la posibilidad de que un medicamento huérfano pueda ser prescrito en una receta en el sistema nacional de salud y dispensado en farmacias u hospitales. Es decir, se considera disponible si el MH ha sido registrado en los registros nacionales de medicamentos, si puede optar a una pre-autorización de uso o bien si cuenta con una ETESA publicada.
- Acceso: reembolso total o parcial de un medicamento huérfano por el sistema público de salud(14).





## RESULTADOS





Para el desarrollo del objetivo 1 y 3, se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos Pubmed, Embase y Science Direct, además de búsquedas manuales para complementar la información, acumulando un total de 84 documentos, tal como se muestra en la *Tabla 5*.

*Tabla 5: Número de documentos por tipo de búsqueda.*

Tipo de búsqueda	N° de documentos
Búsqueda objetivo 1	10
Búsqueda objetivo 3	6
Búsqueda manual	68
Total, de documentos	84

Del total de documentos recolectados en la búsqueda sistemática, tres de ellos incluían a Japón, tres a Canadá, cuatro a los países latinoamericanos incluidos en el estudio y diez a Suecia, Alemania y/o Francia. Véase *Tabla 6*.

*Tabla 6: Número de documentos por área geográfica estudiada. Creación propia*

País o área geográfica	N° de documentos
Japón	3
Canadá	3
Latinoamérica: Mexico, Argentina, Colombia, Chile, Brasil	4
Europa: Suecia, Alemania, Francia	10

### ***Estrategias que favorecen el acceso a medicamentos huérfanos.***

Se introdujo la fórmula de búsqueda en las tres bases de datos y luego -aplicados los filtros- se obtuvieron 21 resultados en Science Direct, de los cuales por lectura de *abstract* y título se seleccionaron seis para lectura completa; en Embase se obtuvieron 82 resultados, de los cuales se seleccionaron ocho para lectura completa y en Pubmed se obtuvieron 52, siendo diez los seleccionados para lectura completa. Finalmente, sólo diez documentos de esta búsqueda se seleccionaron para el desarrollo del primer objetivo.

Para cada país estudiado, se desarrollarán los siguientes temas que en conjunto describen las estrategias utilizadas:



## **Legislación, regulación y políticas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos:**

### **Japón:**

Diez años después de la promulgación del “Orphan Drug Act” de EE. UU. en 1983, Japón hizo una revisión y modificó la ley N° 145/1960 (2) (de asuntos farmacéuticos, del fondo para reacciones adversas y de promoción de investigación). Los incentivos dispuestos en ésta incluyen subsidios financieros, reducción en impuestos (estas compañías farmacéuticas están obligadas a pagar un impuesto sobre las ventas de 1% para compensar los subsidios que recibieron del gobierno cuando las ganancias anuales de sus medicamentos huérfanos superen los 100 millones de yenes), entrega de créditos fiscales, y también prioridad en las revisiones y aprobación acelerada(5).

### **Francia, Alemania y Suecia**

En 1999, el “Reglamento (EC) N° 141/2000” del Parlamento y el Consejo Europeo sobre medicamentos huérfanos, estableció los criterios para la designación de un medicamento huérfano (MH) en la Unión Europea y describió los incentivos propuestos para fomentar el desarrollo de la investigación y la comercialización de medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades raras (3). Sumado a lo último, también se desarrolló el Proyecto Europeo de Planes Nacionales para Enfermedades Raras (EUROPLAN) en cual se establecen recomendaciones con el fin de facilitar la creación de planes nacionales en los países miembros, compartir experiencias relevantes y unificar los esfuerzos de cada país con una estrategia común a nivel europeo. Sumado a lo anterior, incluye formalmente a pacientes organizados y ha jugado un rol clave dentro de la UE al guiar el asentamiento e implementación de los planes nacionales o estrategias en EERR(9)(15)(16).

En cuanto a la definición de MH, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) estableció que un medicamento se designa como huérfano si:

- a. está destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una condición crónicamente debilitante o peligrosa para la vida, que afecte a no más de cinco entre 10.000 personas en la Unión Europea, al tiempo de presentar la postulación a la designación (criterio de prevalencia),
- b. está destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una condición seria y crónica, seriamente debilitante y peligrosa para la vida y que, sin incentivos, es improbable que las ventas esperadas del producto medicinal recuperen la inversión de su desarrollo (criterio de seriedad)
- c. la enfermedad no cuenta con métodos autorizados de diagnóstico, prevención o tratamiento, o que, si tal método existe, el medicamento signifique un gran beneficio a aquellos afectados por la condición. (8).



Un medicamento no huérfano que ya cuenta con autorización de venta puede obtener la designación huérfana para una nueva indicación, sin embargo, debe aplicar nuevamente para la autorización de venta. El requisito básico para que un medicamento sea candidato a los incentivos propuestos en la regulación es que, antes de postular, debe contar con designación huérfana entregada por el COMP (Comité para Medicamentos Huérfanos), la cual suele solicitarse y otorgarse durante el desarrollo del medicamento.

Uno de los incentivos comerciales más importantes ofrecidos a los desarrolladores es la exclusividad de venta, dándole derecho a diez años de exclusividad; tiempo en el cual medicamentos similares de la competencia no pueden comercializarse, a no ser que demuestren un beneficio agregado para los pacientes, como ventaja clínica en cuanto a su eficacia y seguridad o bien, que contribuya a una mejor atención del paciente. Esta exclusividad se puede extender hasta 12 años y puede disminuir a seis años si las ventas del medicamento son suficientemente altas al final del quinto año, dejando así justificarse la designación huérfana.

Otro incentivo es la “asistencia de protocolo” que corresponde al consejo científico entregado por la EMA para optimizar el desarrollo clínico del medicamento y para entregar asistencia en cómo juntar los requisitos regulatorios. Además de este último, se ofrece a las empresas una reducción en los aranceles regulatorios relacionados a medicamentos huérfanos, que son de un 100% para la asistencia de protocolo y pre-autorización en las inspecciones de GMP (buenas prácticas de manufactura) y GCP (buenas prácticas clínicas) de productos pediátricos.

Las micro y medianas empresas pueden optar a un 100% de reducción en el arancel de postulación a exclusividad de venta (10% para compañías más grandes), la misma reducción para aranceles en el primer año de actividades post autorización y un 100% en el arancel de asistencia de protocolo en MMHH no pediátricos (75% en compañías más grandes) (1).

## **Canadá**

Un estudio que compiló los planes nacionales, políticas y acciones gubernamentales para EERR en 23 países, concluyó que Canadá no cuenta con un plan nacional o legislación específica en EERR(9). Además, en el país no existe la “designación huérfana” de medicamentos, el proceso de aprobación del uso de éstos no es independiente del que autoriza a medicamentos no huérfanos y, por último, no se les ofrece a las industrias farmacéuticas la exclusividad de venta(17).

Es por esto por lo que el Ministerio de Salud presentó un borrador de un marco regulatorio de medicamentos huérfanos en 2012, el que se basaría en las leyes canadienses existentes que regulan los productos y alimentos para la salud. Sin embargo, para el 2018 este marco aún no se había implementado (9).

En mayo de 2015, la CORD- Organización Canadiense para Enfermedades Raras-, desarrolló y solicitó la implementación de la “Estrategia de Enfermedades Raras de Canadá”, que se centra en lograr los



siguientes cinco objetivos clave(18): mejorar la detección temprana y la prevención; brindar atención oportuna, equitativa y basada en evidencia; mejorar el apoyo de la comunidad; brindar acceso sostenible a terapias prometedoras y fomentar la investigación innovadora.

Dentro de los incentivos propuestos a las compañías farmacéuticas se encuentran aquellos relacionados con impuestos, reducción de aranceles en la postulación de autorización de venta y también aquellos que se escapan de lo financiero, como las revisiones aceleradas – que disminuyen los tiempos casi a la mitad, acceso a licencia previa, consejo científico, ayuda en protocolos y/o ayuda en el desarrollo, así como también, asistencia en lo regulatorio(17).

### **Colombia**

En cuanto a los países estudiados de Latinoamérica, Colombia fue el primer país que legisló sobre EERR y MMHH con la ley N° 1392, promulgada en Julio de 2010, la que obliga a una protección social para todos aquellos con enfermedades raras y busca cumplir integralmente con las necesidades de estos pacientes en todas las dimensiones y en todas las etapas relevantes del diagnóstico, prevención, tratamiento, sensibilización pública y manejo de la enfermedad. Esta ley garantiza el acceso a medicamentos y diagnóstico, busca capacitar al personal de salud sobre enfermedades raras, cuenta con un sistema de recolección de datos e información, centros expertos y redes de investigación en el campo de enfermedades raras. Además de ésta, existen cuatro resoluciones y un decreto sobre este tema. El Decreto N° 1954 del 19 de septiembre de 2012, describe el mecanismo de recopilación de datos respecto al número de enfermedades raras en Colombia. La resolución N° 430 de febrero de 2013, enumera 1940 diferentes enfermedades raras en el país; la Resolución N° 3681, de septiembre de 2013 especifica cómo el gobierno recopilaría información sobre los pacientes con enfermedades raras a través del fondo colombiano para enfermedades de alto costo; la Resolución N° 2048 de junio de 2015, actualiza y codifica el número de enfermedades raras en Colombia a 2.149. Por último, la Resolución N° 651 de marzo de 2018 esboza los procesos, estándares y criterios para que los centros de salud se conviertan oficialmente en centros de referencia para el diagnóstico, tratamiento y manejo de enfermedades raras. También define cómo los centros de referencia se enlazarían entre ellos en redes y subredes para cubrir todo el país (10).

### **Argentina**

Fue el segundo país de Latinoamérica en legislar sobre este tema promulgando su primera ley nacional para la salud de personas con EERR en junio de 2011, la ley N° 26.689. Esta ley es el resultado de una lucha liderada por la Fundación Geiser, un grupo defensor de pacientes que junta recursos para EERR.

En esta ley se define a las enfermedades raras adoptando la definición europea, asimismo, involucra al sistema de salud y a los esquemas de seguridad social tanto públicos como privados para entregar apoyo



al paciente. También ordena el establecimiento de un registro nacional de pacientes para los programas de screening neonatal<sup>3</sup> y la creación de un comité de coordinación central. A pesar de que la ley fue promulgada en 2011, para 2015 aún no estaba regulada; por lo que únicamente entrega un marco general de progresión en el área de las EERR, pero tiene poco poder de ejecución en la práctica.

En 2012 la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) creó una comisión para la evaluación y autorización de medicamentos “bajo condiciones especiales” -disposiciones descritas en el Decreto N° 4622/2012- utilizando la misma definición presente en la ley antes mencionada. Además, éste exige vigilancia intensiva en la etapa de postventa para la aprobación del medicamento.

En 2014, la agencia reguladora encargada de otorgar las tecnologías sanitarias sus reembolsos en el país, creó un sistema para reembolso condicional, que instauro como requisito para el reembolso el presentar los resultados obtenidos por los pacientes.(19). Ese mismo año, la Resolución N° 2329 crea un programa nacional para enfermedades que dispone desarrollar una lista de ellas y un registro nacional de pacientes. Un año más tarde, el Decreto N° 794/2015 complementa a la ley nacional de EERR ordenando la conformación de una junta asesora, estudios para definir la infraestructura de atención existente y estándares mínimos de cobertura.

En 2019, la Resolución N° 271 establece la Junta Asesora para Enfermedades Raras y Anomalías Congénitas, liderada por el Ministerio de Salud y conformada por representantes de varios hospitales, una sociedad médica y cinco organizaciones de pacientes. La resolución ordena a la junta elaborar una lista de enfermedades raras para la aprobación por parte del Ministerio (10).

## **México**

No cuenta con una ley de medicamentos huérfanos (16), sin embargo, en 2012 se modificó la Ley General de Salud para incorporar el artículo 224 bis y el 224 bis 1. El primero definió a los medicamentos huérfanos como aquellos que estén destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10000 habitantes (20). El segundo ordenó a la Secretaría de Salud implementar las medidas y acciones necesarias a efecto de impulsar y fomentar la disponibilidad de los medicamentos huérfanos, haciéndolos asequibles para la población. Asimismo, se determinó que la Secretaría de Salud podrá emitir recomendaciones a los Institutos Nacionales de Salud para la investigación y el desarrollo de medicamentos prometedores(16). A pesar de la modificación, no se logró conformar una ley robusta de medicamentos huérfanos y no existen otros reglamentos como decretos o resoluciones exclusivas.

---

<sup>3</sup> El screening neonatal consiste en una serie de pruebas genéticas o en un examen físico rutinario cuyo fin es comprobar que no haya malformaciones invisibles. Estas pruebas permiten saber si los bebés tienen riesgo de sufrir alguna de las muchas enfermedades raras de carácter grave que existen, incluso antes de que se manifiesten síntomas (80).



En 2003 se inicia el Seguro Popular -política pública que instaura un seguro de salud- el cual mejoró la accesibilidad de la atención integral en salud a millones de personas previamente no aseguradas. A partir de 2011, cuatro EERR se incorporaron al esquema de cobertura de este seguro y siete medicamentos huérfanos se incorporaron al Formulario Básico de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios). Además, siete medicamentos nuevos recibieron la “Licencia de Comercialización de Medicamentos Huérfanos” en 2013 y un total de ocho enfermedades raras están actualmente incorporadas al esquema (14).

## **Brasil**

A comienzos de 2014 se estableció la Política Nacional de Atención de Enfermedades Raras en la Ordenanza 199 (19), que llama a aumentar la conciencia pública, a mejorar el diagnóstico, aumentar la educación y entrenamiento de profesionales de salud, a expandir los centros de referencia y a desarrollar protocolos clínicos para enfermedades raras priorizadas(9). La innovadora política acoge varios aspectos relacionados a las EERR, tomando en consideración el establecimiento de la Política Nacional Brasileña de Humanización y con ella define las siguientes necesidades:

- Atención integral y multidisciplinaria para personas con EERR.
- Estándares de calificación de los servicios de atención especializados y de referencias de enfermedades raras en el sistema público de salud.
- Definir el funcionamiento de los servicios de atención especializada y de referencia de enfermedades raras del sistema sanitario, así como el establecimiento de estándares técnicos de calidad para el correcto desempeño de sus funciones en el contexto de la red asistencial. También toma en cuenta la ayuda requerida por quienes gestionan la atención en salud regulando el acceso, el control y la evaluación de la asistencia a personas con EERR en el Sistema Unificado de Salud (SUS).

## **Chile**

Actualmente, Chile no cuenta con una ley específica sobre MMHH o EERR; sin embargo, los esfuerzos por mejorar el acceso a medicamentos huérfanos comenzaron con la Reforma de Salud de 2005, en el que se introduce un Sistema Universal de Garantías Explícitas de Salud (GES). Éste aseguró el acceso oportuno a atención de calidad y protección financiera para un conjunto de 80 programas, enfermedades o condiciones de salud basadas en prevalencia, severidad, costo y el impacto a la calidad de vida. Dentro de este programa se encuentran dos enfermedades raras; la hemofilia y la fibrosis quística (4,22). En 2015 se aprobó la Ley N.º 20.850 o Ley Ricarte Soto (LRS), que originalmente tenía un enfoque exclusivo en enfermedades raras, pero que fue modificada resultando en protección financiera para una categoría mayor



de enfermedades de alto costo. Finalmente, esta ley creó un programa para el diagnóstico y cobertura del tratamiento de ciertas enfermedades, entregando cobertura a sólo 16 patologías poco frecuentes (10,22). Ese mismo año se promulga la Resolución Exenta 411 de recomendaciones para registro sanitario de medicamentos huérfanos, en la cual se definen a las EERR de acuerdo con la definición europea y a las drogas huérfanas como el medicamento destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de éstas; además de los requisitos y condiciones del registro de MMHH en el país(23).

En 2020 se publica en el Diario Oficial la Ley N° 21292 que declara el último día de febrero como el "día nacional de la educación y concientización de las enfermedades raras, poco frecuentes o huérfanas", la cual permite que en ese día cualquier institución u organización puede promover y coordinar acciones educativas, de difusión, comunicacionales, culturales, artísticas y científicas para el cumplimiento del objetivo señalado(24).

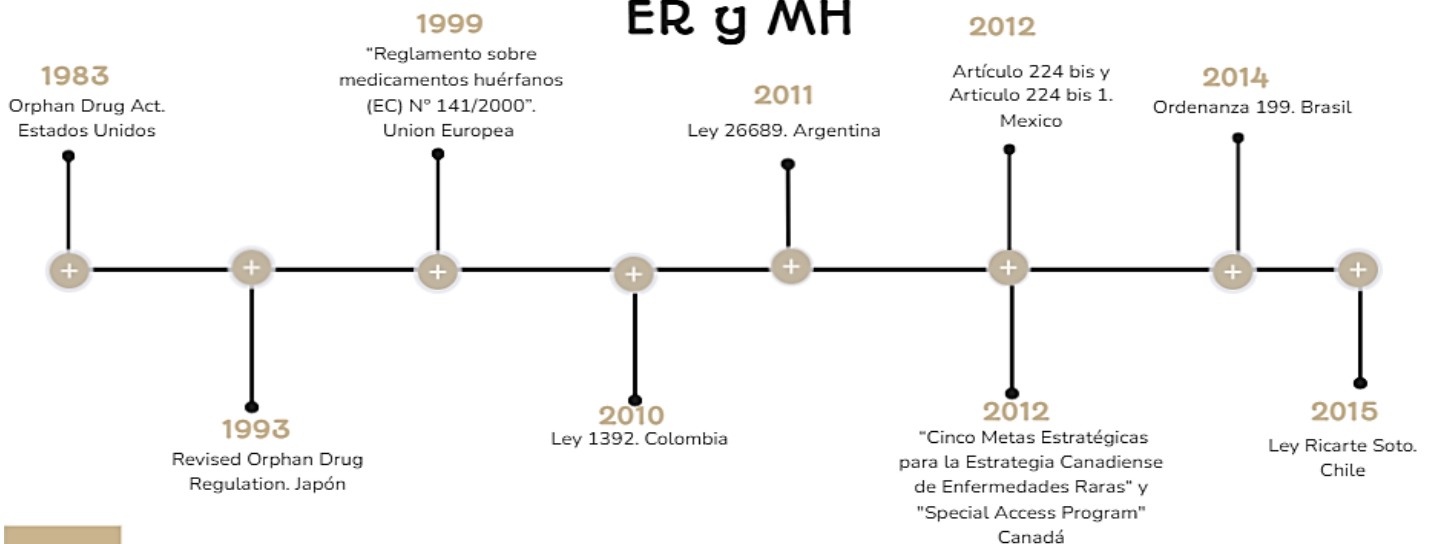
Durante el 2021, un grupo de académicos e investigadores presentaron al Ministerio de Salud una propuesta de Plan Nacional de Enfermedades Raras, Huérfanas o Poco Frecuentes, en el que se ofrecen recomendaciones como la creación de un registro de pacientes, una mejora del acceso a servicios, formación de los profesionales de salud, promoción de la investigación en enfermedades raras y el establecimiento de una red de cooperación latinoamericana. Esta propuesta se incluyó en la Estrategia Nacional para los Objetivos Sanitarios al 2030. (22,25).

Véase en la *Ilustración 1* una línea de tiempo que resume las principales leyes y/o reglamentos adoptados en cada país estudiado en cuanto a enfermedades raras y medicamentos huérfanos.





# Primeras leyes y programas sobre ER y MH



*Ilustración 1: Línea de tiempo de las primeras leyes y programas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos en los países estudiados (creación propia).*

## Acceso al tratamiento: precio y reembolso

Las iniciativas relacionadas al acceso a tratamiento de EERR tienen que ver con el establecimiento de políticas de regulación de precios. Este mecanismo es adoptado en muchos países de la UE y otros países como Japón y Canadá; a menudo involucra dos métodos: el primero, el precio de referencia, donde un país compara el precio solicitado por el productor con los de otros países. El segundo método de fijación de precios es que se fijan a criterio de cada entidad regulatoria y gubernamental implementando medidas como "el costo extra", correspondiente al precio de costo de I+D más un porcentaje de ganancia.

Por otra parte, el "precio libre" fija el valor de los medicamentos a criterio del productor<sup>(17)</sup>.

El reembolso es considerado como el determinante más importante en el acceso a MMHH y, según Gammie et. al. (17) consta de cuatro subtemas:

- (a) La evaluación de tecnologías sanitarias: utilizada a menudo para evaluar el valor de los medicamentos, incluyendo los medicamentos huérfanos. El criterio más importante que se considera al momento de evaluar es el de costo-efectividad basado en índices como el de año de vida ajustado por calidad o QALY<sup>4</sup> y el de la relación de coste-efectividad incremental o ICERs. A pesar de que los medicamentos huérfanos a menudo no reúnen

<sup>4</sup> Año de vida ajustado por calidad (QALY): medida de resultado de salud que combina duración y calidad de vida.



los criterios tradicionales de costo efectividad, en algunos países aún se reembolsan porque se consideran otros parámetros en las decisiones; tales como valor terapéutico, impacto al presupuesto, impacto en la práctica clínica, prácticas globales en precio y reembolso, organizaciones de pacientes, importancia económica, argumentos éticos y clima político. Además de esto, otros países pueden considerar la “regla del rescate” -el valor de salvar una vida a pesar el costo- y la equidad en el acceso(17).

En el 2006 se crea la Red Europea para las Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA), la cual está compuesta por 78 organizaciones de ETESA de 29 países(1).

- (b) Copago: el acceso a medicamentos huérfanos puede verse afectado por los altos copagos, los cuales corresponden al gasto de bolsillo de los pacientes.
- (c) Vigilancia posterior a la autorización de venta: este mecanismo se utiliza con frecuencia para disponer de una aprobación y acceso temprano de medicamentos destinados a tratar enfermedades serias o que amenacen la vida. Estos programas existen para asegurar que, si los requisitos de eficacia clínica no se alcanzan, el medicamento no seguirá siendo comercializado.
- (d) Acuerdo de entrada gestionada: requiere que el productor entre en acuerdo con los pagadores de salud involucrados en la negociación sobre objetivos de desempeño del medicamento basado en mejoras esperables en la salud. Estos esquemas se utilizan como una alternativa que apunta a entregar cobertura sujeta a restricciones para medicamentos que de otra manera no serían cubiertos, y se presentan usualmente en dos formatos: esquemas basados en desempeño y acuerdos financieros. El primero apunta a entregar seguridad de la relación costo efectividad y de enlazar el reembolso con el desempeño de los medicamentos huérfanos. El segundo busca abordar las preocupaciones de los pagadores de salud acerca del costo y del impacto al presupuesto de medicamentos huérfanos, mediante distintos mecanismos; como la “limitación de costos”, donde superado un límite de gasto, el medicamento será entregado con descuento o a costo cero; también la “limitación de utilidades”, donde pasado un número determinado de dosis o ciclos -previamente discutidos- ocurren consecuencias financieras como el “acuerdo precio volumen”, en la que el fabricante del medicamento paga un reembolso al pagador sobre una parte de las ventas que superan un umbral específico (26). También existe un mecanismo donde el medicamento es gratuito hasta alcanzar un número determinado de dosis(17).

Para los países de la UE; la designación huérfana y la autorización de venta de medicamentos huérfanos son decisiones tomadas a nivel europeo de acuerdo con la Regulación (EC) N° 141/2000; pero las



decisiones respecto a los precios y reembolso dependen de cada país (5). De acuerdo con lo último, Francia y Alemania tienen sistemas de salud basados en seguros con programas de evaluación de tecnologías sanitarias y tanto el precio como el reembolso son procesos ejecutados a nivel nacional.

### **Francia**

Una vez emitida la recomendación sobre ETESA por la Haute Autorité de Santé o Autoridad Francesa de Salud (HAS), el precio del medicamento es objeto de negociación entre la compañía farmacéutica y el Ministerio de Salud. La HAS puede emitir dos calificaciones en cuanto al valor terapéutico del medicamento. Puede determinarse como absoluto o con valor terapéutico agregado -comparado al estándar entregado por el Sistema de Salud francés al momento de la evaluación-. El valor terapéutico absoluto define cuánto será el reembolso: 0,15,35,65 o 100%. Para medicamentos huérfanos que tienen un impacto al presupuesto menor a 30 millones de euros, se consideran con valor terapéutico agregado, lo que garantiza el reembolso total del medicamento.

### **Alemania**

El proceso de ETESA se introduce en Alemania con la promulgación de la "Ley de Reorganización del Mercado de Productos Farmacéuticos" (AMNOG) del 2010, que afecta las negociaciones de precios para medicamentos huérfanos. Antes del comienzo de AMNOG en 2011, todos los medicamentos huérfanos eran automáticamente reembolsados en Alemania, sin requerir evidencia de su valor terapéutico agregado. La AMNOG introduce la ETESA y otros requisitos relacionados a evidencia para que los medicamentos huérfanos prueben su beneficio adicional, basado en un sistema de calificación. La excepción a esta ley - que permite que ciertos medicamentos sean reembolsados automáticamente- requiere que los medicamentos incluyan como máximo impacto presupuestario anual 50 millones de euros y que los principios activos sean los que estaban ya disponibles antes de la AMNOG. Aquellos medicamentos con un impacto mayor a los 50 millones de euros están afectos a un análisis costo beneficio por el Instituto independiente de Calidad y Eficacia en Salud (IQWiG), seguido de una decisión tomada por el Comité Federal Unido (G-BA) sobre el beneficio adicional del medicamento. Durante el proceso de evaluación de la G-BA, los medicamentos huérfanos son reembolsados de forma completa al precio fijado por el productor. Una vez publicados los resultados de la evaluación, la decisión de la G-BA sobre el beneficio adicional afecta la negociación de precios entre el productor y las Cajas de Seguros de Salud Obligatorias (14).

### **Suecia**

El precio de los medicamentos huérfanos es fijado libremente por el productor y el reembolso es a través del seguro social. Si el costo total excede de 4300 SEK, el paciente recibirá los medicamentos de forma



gratuita. Para determinar si existirá reembolso, al igual que en otros países se considera la relación costo-efectividad del medicamento, pero también toma en cuenta otros factores como el valor de la vida humana y la solidaridad, aceptando evidencia más limitada que la exigida a medicamentos no huérfanos. (17).

### **Japón**

Los precios se definen a través de dos maneras: por precios de referencia(27) y por el método de costo extra, en el cual el Sistema de Seguro Nacional de Salud Japonés negocia los precios de los medicamentos huérfanos con las empresas farmacéuticas una vez que el medicamento es aprobado para su uso, permitiendo un precio de venta equivalente al precio costo más un 10% (28). En cuanto al reembolso, considera la medida de costo efectividad y es de un 100% (30% desde las compañías de seguro y 70% gobierno nacional o regional) para medicamentos huérfanos aprobados(17). Los subsidios en gastos médicos son aplicables cuando el paciente es diagnosticado con una "enfermedad con designación huérfana"(29).

### **Canadá**

Los precios se determinan en base a precios de referencia y a través de negociaciones a nivel regional. El Plan del Servicio de Salud Pública reembolsa del 80% al 100% del costo del medicamento huérfano -ya aprobado- y un 100% luego que el gasto del paciente haya alcanzado un umbral de copago de \$Can3000 en un año calendario. Para el reembolso se considera el costo efectividad, la seguridad y la ventaja terapéutica del medicamento(17).

### **Chile**

El Sistema de Salud Chileno está compuesto por el sector público y el privado. En el sector público se encuentra el Fondo Nacional de Salud (FONASA), financiado con el 7% de los salarios e impuestos. Este sistema asegura a cerca del 80% de la población, ésta última conformada en su mayoría por habitantes de sectores rurales, personas de bajos recursos, aquellas pertenecientes a la clase media baja y retirados.

El sector privado, está compuesto por 12 aseguradoras llamadas ISAPRES, es financiado -en promedio- con el 10% del sueldo del trabajador. Las ISAPRES cubren cerca del 14% de la población perteneciente a grupos sociales de mayores ingresos y la entrega de atención es principalmente a través de instituciones privadas. El resto de la población está acogida a otros planes de salud, como las Fuerzas Armadas o bien, no cuenta con seguro de salud(4).

Según el Centro Nacional de Farmacoeconomía (CENAFAR) en el informe de regulación y fijación de precios de los medicamentos en Brasil y Chile de la Biblioteca del Congreso Nacional, *"en términos de*



*precios de medicamentos, Chile no posee una política de regulación de precios del sector privado o retail”(30).*

Los medicamentos huérfanos acogidos a la LRS, por ley son 100% gestionados a través de la Central Nacional de Abastecimiento (CENABAST) (31). Según el informe de la Biblioteca del Congreso Nacional, la forma en que el Estado puede influir en los precios de los medicamentos es a través de la CENABAST, que, por medio de la compra de grandes volúmenes y la mayor capacidad de negociación, puede conseguir precios de compra menores que si cada una de las instituciones públicas lo hiciera de forma independiente (30).

En cuanto al reembolso, la LRS cubre el 100% del valor de los medicamentos, dispositivos médicos o alimentos de alto costo, que se encuentran expresamente garantizados para cada problema de salud definido según el decreto correspondiente. Para algunas de estas condiciones, también garantiza la cobertura del examen de confirmación diagnóstica(32).

## **Disponibilidad de tratamiento**

### **Autorización de venta**

En países de la UE, la decisión es tomada por Comité de Medicamentos de Uso Humano<sup>5</sup> (CHMP) de forma inespecífica para MMHH y no huérfanos (17). En Argentina, el proceso general de autorización de venta de medicamentos está regulado por la ANMAT (16), sin embargo, en el Decreto 4622/2012, se establece que aquellos medicamentos destinados a tratar enfermedades poco frecuentes o bien, enfermedades serias con riesgo de muerte y/o invalidez grave, pueden optar a un registro “bajo condiciones especiales”. Las solicitudes se evalúan caso a caso siendo requisito anexar datos de las fases tempranas de desarrollo de éste, demostrando así, que el medicamento a registrar bajo esta condición es considerado “medicamento huérfano”. Además, ésta debe ir acompañada de un plan de monitoreo de la efectividad, seguridad y eficacia; como también de un plan de farmacovigilancia intensiva en el que cada solicitante está obligado a realizar informes periódicos del monitoreo antes mencionado(33).

No se obtuvo información relacionada a la autorización de venta de medicamentos huérfanos en Colombia. En Mexico, para obtener el registro sanitario de medicamentos huérfanos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas de conformidad al artículo 376 de la Ley General de Salud Mexicana, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas. Una vez comercializado el MH se deberá realizar la farmacovigilancia de este conforme la normatividad correspondiente (34).

---

<sup>5</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)



En Chile, para que un medicamento sea aprobado para su comercialización, debe contar previamente con un registro sanitario otorgado por el ISP (35); en esta línea, se promulgó en 2015 la Resolución 411 que aprueba las recomendaciones para el registro sanitario de MMHH con el fin de hacer más expedito el proceso de registro de éstos, comprendiendo la necesidad de disponer de tratamiento para pacientes con EERR y de establecer situaciones en las que se requiere priorización en las evaluaciones de una solicitud de esta índole(23).

## **Revisión Acelerada**

### **Francia, Alemania y Suecia**

Todos los medicamentos pueden postular al proceso de revisión acelerada que ofrece la EMA. Se estima que el plazo se reduce desde 210 a 150 días y para calificar a este beneficio, el medicamento debe considerarse una innovación terapéutica y de gran interés para la salud pública. A pesar de lo anterior, los medicamentos con designación huérfana no califican automáticamente para revisión acelerada.

Además de este proceso, existen otros dos programas destinados a mejorar la disponibilidad(1):

- **Autorización condicional:** permite otorgar la autorización de venta con menos evidencia que los procesos convencionales en aquellos casos donde la disponibilidad inmediata del medicamento signifique mayor beneficio que el riesgo que supone la falta de evidencia. Como requisito, la proporción de beneficio/riesgo debe ser positiva; es decir, el medicamento debe responder a una necesidad médica y es fundamental que sea probable obtener evidencia a futuro. También se acompaña de obligaciones en el periodo de post venta como la recolección de datos en farmacovigilancia. La autorización por esta vía tiene una vigencia de un año y debe renovarse anualmente hasta que se obtenga aprobación completa o hasta perderla por no reunir alguno de los requisitos. Entre 2006 y 2016 se otorgaron 30 autorizaciones condicionales(1).
- **Iniciativa para medicamentos prioritarios (PRIME):** Este programa está destinado a optimizar los planes de desarrollo, los ensayos clínicos y diseño de protocolos, estrategias regulatorias y a acelerar la evaluación de una posible futura autorización de venta. Está dirigido a los desarrolladores para comprometerse al desarrollo de medicamentos que respondan necesidades de salud, a mejorar la obtención de evidencia robusta de los beneficios y riesgos en fases tempranas del desarrollo(1).

### **Brasil**

En Brasil, La Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), promulgó la resolución RDC28 en el 2007, que establece que, los medicamentos huérfanos deberían recibir revisiones prioritarias y que el plazo para



la toma de decisiones en cuanto a la autorización de venta debe ser menor a 75 días. En la práctica el proceso toma mucho más tiempo y los avances en materia regulatoria están lejos de resultar en una mejora de los plazos(16).

### **México y Argentina**

A pesar de que ambos países no cuentan con una regulación específica para revisiones aceleradas, los MMHH que han sido aprobados por otras agencias, como la FDA o la EMA, pueden tener procesos expeditos gracias a las cartas de reconocimiento. Este mecanismo ha disminuido los tiempos de autorización en aproximadamente seis meses en el caso de México(16).

### **Chile**

En la resolución exenta N°144 del ISP, se establece que la resolución de la solicitud de registro y sus modificaciones deben ser prioritarias y evaluadas en un plazo no mayor a 4 meses. También, se describen los requisitos para optar al registro abreviado específico para medicamentos huérfanos, como por ejemplo, (a) acreditar la condición huérfana del medicamento con certificados emitidos por la EMA o FDA; (b) presentar estudios de eficacia y seguridad, perfiles de riesgo/beneficio, con la salvedad de que se podrán presentar estudios realizados en un número reducido de pacientes; (c) indicar si el medicamento tiene como objetivo el cumplimiento de los planes ministeriales, entre otros requerimientos. Además de los requisitos, se establece que aquellos medicamentos que son aprobados, deberán ser objeto de medidas especiales de farmacovigilancia, debiendo presentar informes periódicos de seguridad y un plan de manejo de riesgos.

### **Canadá**

Todos los medicamentos que responden a necesidades insatisfechas o situaciones de urgencias son candidatos para revisión acelerada(16).

### **Programas de acceso temprano y uso compasivo (CUP)**

Consisten en hacer disponible un medicamento por motivos compasivos de forma nominativa o a un grupo de pacientes que sufren una enfermedad crónica; o una que conlleve una incapacidad grave o bien, una enfermedad que pone en peligro la vida, y no puede ser tratada satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Las autoridades nacionales deben autorizar el uso compasivo, luego que el médico tratante solicite el medicamento a la compañía farmacéutica que está desarrollando el medicamento. No se requiere que el medicamento este previamente autorizado en alguna parte del mundo, sin embargo, se establece en la legislación europea que el medicamento debe estar tramitando una autorización de venta o bien, cursando un ensayo clínico (36). Según Balasubramanian et. al. en Czech et. al. (2019), 20 de los 28 países miembros de la UE han establecido programas de uso compasivo (CUP). Es posible solicitarlo de forma





centralizada al Comité de Productos Medicinales de Uso Humano de la EMA cuando existe evidencia clínica adecuada respecto a la eficacia y seguridad, pero la mayoría de los CUP se gestionan a nivel país por la autoridad sanitaria local(37).

### **CUP en Suecia**

La Agencia Sueca de Productos Médicos introdujo en 2012 el uso compasivo en una actualización a ley de Medicina N°859/1992 como complemento a la prescripción autorizada. Un medicamento no autorizado puede estar disponible para uso compasivo, con el fin de aumentar el acceso a los medicamentos que se están desarrollando en la UE(38).

### **CUP en Alemania y Francia**

Se establece en la legislación alemana<sup>6</sup> que los medicamentos de uso humano pueden utilizarse, en grupos específicos de pacientes, sin autorización de comercialización o aprobación previa. Con el mismo fin, en los Artículos L5121-12 y R5121-68 de la legislación francesa, se establecen aquellas condiciones para obtener acceso temprano por uso compasivo cuando: el medicamento sea destinado al tratamiento, diagnóstico o prevención de EERR o enfermedades graves que no cuenten con un tratamiento adecuado y, cuando la eficacia y seguridad del tratamiento se presume según el conocimiento(38).

### **CUP en Canadá**

Disponible bajo el Special Access Programme (SAP), que permite a los médicos solicitar acceso a aquellos medicamentos no disponibles para la venta. El acceso a estos medicamentos sólo se considera cuando las terapias convencionales han fallado, no son adecuadas o no están disponibles. Una autorización de SAP permite que un fabricante venda un medicamento que no ha sido autorizado en Canadá (39).

### **Uso off-label**

Definido en la legislación chilena como *“Indicación no incluida en la rotulación (Off-Label): Cualquier uso no aprobado por la agencia reguladora, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional, que se da a un producto medicamentoso y que, por tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas, y que se basan en el conocimiento del medicamento, en la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder”*(40).

---

<sup>6</sup> Artículo 21 (2) N° 6 de la Ley alemana de medicamentos (AMG), junto al Artículo 83 del Reglamento (CE) N° 726/2004 y la ordenanza sobre Medicamentos para Uso Compasivo según la Sección 80 de la Ley Alemana de Medicamentos.





Las EERR son propensas a ser tratadas con prescripciones *off-label*, debido a la severidad de la enfermedad, al limitado número de tratamientos aprobados y al alto porcentaje de pacientes pediátricos. Debido a lo anterior, en Francia se ha creado un marco legal único para habilitar las prescripciones de medicamentos ya registrados para uso *off-label*, llamado Recommendation for Temporary Use o Autorización para Uso Temporal (RTU). Es posible optar al RTU si se reúnen ciertas condiciones como, por ejemplo, que no exista alternativa terapéutica con el mismo principio activo, dosis o forma farmacéutica. El proceso es aprobado por la agencia regulatoria luego que se identifique el uso *off-label* en la práctica clínica; la autorización puede durar hasta tres años -renovable- y viene con la obligación para el productor de recolectar datos reales sobre la nueva indicación, descrito en un protocolo de monitorización al paciente. Los médicos y farmacéuticos están obligados a participar en el proceso de recolección de datos(1).

### Diagnóstico

Una encuesta llevada a cabo en Canadá encontró que cerca del 20% de los pacientes esperaron entre 6 y 14 años para obtener un diagnóstico y que el 60% consultó desde tres a más de 20 especialistas hasta llegar al acertado. Se considera que existe acceso a un diagnóstico preciso y oportuno cuando hay disponibilidad de programas y servicios universales -o altamente accesibles- de detección y diagnóstico(16). El screening neonatal tiene el potencial de contribuir a un diagnóstico temprano y al manejo de una fracción de enfermedades raras, comprendiéndose como una intervención efectiva que evita o mitiga las consecuencias severas de la enfermedad, o incluso, la muerte. El panel de enfermedades que puede reconocer el screening neonatal varía según el país, algunos utilizan criterios de inclusión disponibles en guías clínicas de sociedades científicas, pero es más común utilizar los “Principios y prácticas de tamizaje en masa para enfermedades”<sup>7</sup>, que establecen criterios para decidir si una condición particular es candidata para screening(16).

En 2016, se anunció que el Ministerio de Salud canadiense aceptó implementar una lista de 22 condiciones bases para screening neonatal a nivel país. Estas cifras están muy por debajo del número de EERR que pueden ser testeadas a través de este método y refleja la situación general de los países en el mundo. En los distintos países del mundo existen distintos niveles de deficiencia en los programas formales de screening neonatal y falta de recursos para infraestructura; debido a que los esfuerzos se han puesto en otras iniciativas para EERR. Por ejemplo, a pesar de que Brasil tiene una avanzada implementación clínica de la investigación genética y que en 2001 se hicieron esfuerzos por el Ministerio de Salud para instaurar un programa nacional de screening neonatal, sólo seis enfermedades han sido incluidas en el programa;

---

<sup>7</sup> “Principles and practices of mass screening for diseases” de JMG Wilson y F. Jungner de 1968(81)



panel aún modesto si se compara con Alemania, que cuenta con 15(16). En Chile, en 1992, se implementó el screening neonatal para fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito(41).

En cuanto a los otros exámenes genéticos necesarios para el diagnóstico, el panorama en Chile es desalentador. Actualmente, hay 33 genetistas clínicos en ejercicio en nuestro país y también faltan

Name	Disease(s) or tests	Target Population	Coverage
Laboratory diagnostic confirmation (FONASA): Karyotype and single probe FISH [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congenital anomalies</li> <li>• Cognitive disabilities</li> <li>• Recurrent miscarriage and others</li> </ul>	Individuals with suspected chromosomal abnormalities	Testing price, according to public or private insurance.
Laboratory diagnostic confirmation (FONASA): MLPA [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22q11 microdeletion syndrome</li> <li>• Williams syndrome</li> <li>• Charcot-Marie-Tooth type 1A</li> <li>• Simpson-Golabi-Behmel syndrome</li> <li>• Coffin- Siris syndrome</li> <li>• X-linked ichthyosis</li> <li>• Other recurrent microdeletion and microduplication syndromes</li> </ul>	Individuals with suspected sub microscopic chromosomal abnormalities	Testing price, according to public or private insurance.
Laboratory diagnostic confirmation (FONASA): MS-MLPA [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prader-Willi syndrome</li> <li>• Angelman syndrome</li> <li>• Silver-Russell syndrome</li> <li>• Beckwith-Wiedemann syndrome</li> </ul>	Individuals with suspected chromosomal methylation abnormalities	Testing price, according to public or private insurance.
Laboratory diagnostic confirmation (FONASA): Sanger sequencing [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Up to 5 amplicons for molecular confirmation of pathogenic/likely pathogenic single nucleotide variants in known genes</li> </ul>	Individuals with suspected monogenic conditions due to pathogenic or likely pathogenic variants in known genes	Testing price, according to public or private insurance.

*Ilustración 2: Exámenes genéticos cubiertos por FONASA en Chile(4)*

genetistas de laboratorio capacitados y certificados. Ni la asesoría genética, ni la genética de laboratorio están reconocidas como especialidades en el sistema de salud y educación chileno. El diagnóstico molecular también es escaso y solo existe un panel de secuenciación de nueva generación para rasopatías, pero no para otras enfermedades raras. Muchos estudios genéticos tienen que ser enviados a laboratorios extranjeros y pagados por los pacientes. FONASA cubre de forma parcial los exámenes para algunas EERR de origen genético, como se muestra en la *Ilustración 2*, pero aun así algunas de las enfermedades raras cubiertas por GES y LRS carecen de un adecuado diagnóstico molecular y asesoramiento genético (4,22). En Argentina, todos los recién nacidos tienen derecho a realizarse el screening neonatal, es gratuito y obligatorio de acuerdo con la ley 26.279. Este análisis permite detectar de manera precoz las siguientes enfermedades congénitas: hipotiroidismo congénito primario, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia y deficiencia de biotinidasa (42).

En México, se realiza screening neonatal a todos los recién nacidos, hayan o no nacido bajo el Instituto Mexicano del Seguro Social, pues permite la detección de enfermedades congénitas en niños aparentemente sanos, antes de que presenten los primeros signos y síntomas del padecimiento; lo que permite actuar de manera inmediata para evitar complicaciones. El Instituto incluye la detección de siete



enfermedades: hipotiroidismo congénito de forma primaria e hipotiroidismo congénito central, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, deficiencia de biotinidasa, galactosemia y fibrosis quística(43).

El retraso en el diagnóstico y tratamiento también es una realidad para los pacientes en Japón. Una encuesta a 18.000 individuos encontró que el 25% de los pacientes esperaron entre cinco y 30 años antes de ser correctamente diagnosticados; y que el 40% de ellos había sido diagnosticado de forma incorrecta(5). Para contribuir en la materia, la Organización de Investigación y Desarrollo Médico de Japón lanzó un proyecto para diagnosticar sistemáticamente a los pacientes no diagnosticados; la “iniciativa para enfermedades raras y no diagnosticadas”. Debido a ésta, están promoviendo examinar una amplia gama de genes en hospitales y centros de análisis en todo el país para posteriormente comparar los resultados con los síntomas, logrando diagnosticar enfermedades raras intratables que no se podían diagnosticar hasta ahora y también descubrir nuevas enfermedades(44).

En Colombia la Resolución 2048, actualizada en 2018, registra 2149 enfermedades raras y cada una de ellas cuenta con posibilidad de realizar diagnóstico(45).

En Francia, la Estrategia Nacional de 2018-2022 y el plan prioritario de prevención, apuntaron a reforzar el screening neonatal y evaluar las posibilidades de aumentar el número de enfermedades raras evaluadas, asegurando una vía coordinada de alta calidad de atención en cada región. Y a garantizar el acceso al diagnóstico prenatal. El objetivo del programa de Screening Neonatal en Francia es asegurar la prevención secundaria para enfermedades de alta morbimortalidad que tengan manifestaciones que puedan ser prevenidas o minimizadas por el tratamiento iniciado luego del nacimiento. Actualmente, permite el diagnóstico de cinco EERR: Fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, hiperplasia adrenal, fibrosis quística y la enfermedad de células falciformes(46).

En Suecia, la Fundación Agrenska cuenta con un Centro de Diagnósticos Raros (CSD) en los hospitales universitarios. También en los centros de referencia existen equipos de expertos para diversos diagnósticos y grupos de diagnóstico(47).

## **Atención al paciente**

### **Situación en Latinoamérica**

Las barreras en la coordinación de la atención a pacientes en Latinoamérica se deben a la gran cantidad de personas distribuidas en amplios espacios, dejando a muchos pacientes ubicados lejos de los centros urbanos donde tiende a estar la atención de expertos. A modo de estrategia, Argentina lanzó el programa “Ciber salud” que funciona como herramienta para favorecer la red de especialistas en el país y facilitar el diagnóstico y monitorización. Este programa busca promover la consulta entre profesionales de salud de



distintos establecimientos del país, también, para asistir en actividades educativas a través de la entrega de equipo tecnológico y aplicaciones que permitan videoconferencias entre establecimientos.

En países sin centros de referencia, los grupos organizados de pacientes juegan un rol activo en apoyar la atención coordinada. Por ejemplo, en México la Red de Pacientes de Enfermedades Lisosomales ha ayudado a crear un modelo de atención integral, comenzando con el diagnóstico y la inclusión de tratamientos, junto con el apoyo que ha cosechado atención política y aprobación de alto nivel. Sin embargo, estas organizaciones también tienen una ubicación central y recursos limitados de divulgación(16).

## **Centros expertos**

### **Unión Europea**

El concepto de centros dedicados e integrales para EERR fue originalmente desarrollado en Francia en su primer plan nacional para enfermedades raras y cuenta con más de 600 centros que coordinan la investigación, el entrenamiento del personal de salud y el diagnóstico(16).

Debido a la gran cantidad de enfermedades raras existentes, los pacientes no saben dónde acudir a consultar, es por esto, por lo que algunos países de la UE han establecido centros especializados en algunas EERR o en algunos grupos de ellas. Con el fin de orientar a los países miembros que quisieran elaborar procesos similares dentro sus planes nacionales, el 2011 el Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la UE (EUCERD) estableció un conjunto de recomendaciones de los criterios de calidad para centros expertos en EERR. Estas recomendaciones esbozan la misión y el enfoque de éstos, como también el criterio general de calidad que debe ser considerado en el proceso, orientación sobre procedimientos de evaluación y la implicancia de estos centros en la futura Red Europea de Referencia (ERN), que pretenden ser redes a nivel europeo. Es por esto por lo que, si cada país se ajusta a los lineamientos establecidos, facilitará la formación de la red de centros expertos adoptando criterios homogéneos de país a país(3).

### **Colombia**

En la Resolución 651 del 2018 (48) se establecen las condiciones para la habilitación de:

- Los centros de referencia de diagnóstico: aquellas instituciones habilitadas para realizar pruebas diagnósticas de laboratorio, incluidas pruebas genéticas para el diagnóstico de enfermedades huérfanas, garantizando la calidad en la atención realizada con accesibilidad, oportunidad, pertinencia, continuidad e integralidad.
- Los centros de referencia de tratamiento: habilitados para evaluar la situación de salud del paciente con diagnóstico presuntivo de una enfermedad huérfana, definir su manejo y realizar el tratamiento,



garantizando la calidad en la atención con accesibilidad, oportunidad, pertinencia, continuidad e integralidad.

- Los centros de referencia de farmacia: deben dispensar y realizar el seguimiento al tratamiento farmacológico (atención farmacéutica) de pacientes con enfermedades huérfanas, garantizando la calidad en la atención en salud con accesibilidad, oportunidad, pertinencia, continuidad e integralidad.

## **Japón**

Desde el 2018 la atención para las nuevas enfermedades intratables dependerá de cada prefectura (Japón cuenta con 47 prefecturas). Actualmente, las prefecturas están designando gradualmente "hospitales base de cooperación para la atención médica de enfermedades intratables, hospitales base específicos para la atención médica de pacientes con enfermedades intratables y hospitales de cooperación médica para enfermedades intratables" además de estar construyendo un " nuevo sistema de provisión de atención médica para enfermedades intratables "(44).

## **Redes de Centros de Referencia**

### **Redes Europeas de Referencia para EERR**

En diciembre de 2016 se aprueba la primera ola de 23 Redes Europeas de Referencia(16). Tienen como objetivo el mejorar el conocimiento en EERR, facilitar la movilidad de la experiencia y permitir a los Estados Miembros entregar servicios altamente especializados y de alta calidad a los pacientes.

Debido a la complejidad de las EERR, estas redes deben unir centros de experiencia como también otros involucrados en el manejo de la atención a pacientes como proveedores especializados en salud y asistencia social, grupos de pacientes, grupos de investigación y laboratorios de diagnósticos. Algunas de estas que han recibido financiamiento a nivel Europeo, son mayoritariamente aquellas que trabajan en colaboración con expertos, cuyas actividades son extremadamente heterogéneas(3).

## **Colombia**

En Colombia, la resolución 651 establece las disposiciones para habilitar la red y subred de centros de referencia. La primera corresponde al conjunto de instituciones prestadoras de servicios de salud que cuentan con un Centro de Referencia de Diagnóstico, Tratamiento o Farmacias que, al ser habilitados, quedan registrados en el módulo de Centros de Referencia para la atención de enfermedades huérfanas del Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud, para la gestión integral de la atención de las enfermedades huérfanas en el Sistema General de Seguridad Social en Salud. La subred de centros de referencia es el componente de la Red de Centros de Referencia conformada, que agrupa por tipo de Centro



de Referencia las instituciones prestadoras de servicios de salud habilitadas como tales. En consecuencia, las subredes serán de: (i) Diagnóstico, (ii) Tratamiento y (iii) Farmacias para el suministro y seguimiento a tratamientos farmacológicos(48).

### **Codificación de enfermedades.**

A nivel mundial se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) para identificar las enfermedades. La mayoría de las EERR estaban ausentes en la ICD 10 (penúltima versión) y es por eso por lo que la Comisión ha apoyado un proceso de revisión con el fin de asegurar que la mayoría de las enfermedades raras cuenten con un código en la ICD11 (vigente desde enero de 2022).

La base de datos Orphanet -revisada más adelante- ofrece libre acceso a la nomenclatura de EERR. La cual está completamente alineada con la versión actual de ICD y con otras nomenclaturas como SNOMED-CT, MeSH, HPO, MeDRA y OMIM. Por su parte, el Grupo Experto en EERR de la UE (EGRD) propone en sus recomendaciones -para mejorar la codificación de EERR- que los países consideren utilizar los “orphacódigos” para complementar los sistemas existentes de codificación, cuando no exista una específica para una ER(3).

### **Registros de pacientes y enfermedades**

#### **Francia**

Implementó el Banco Nacional de Datos que, junto a otros 12 registros, recolecta datos de todas las EERR como aquellos epidemiológicos para optimizar la práctica clínica y las políticas sanitarias. También ofrece a los pacientes programas terapéuticos y ensayos clínicos. Los datos epidemiológicos se ingresan en la aplicación BaMaRa -aplicación web – la cual hasta 2019 ha identificado más de 380 mil pacientes y 4200 enfermedades raras. Hasta mayo de 2019 existían 143 registros de EERR en Francia(37,49).

#### **Alemania**

El proyecto OSSE (Open-Source-Registersystem für Seltene Erkrankungen / Open Source Registry System for Rare Diseases), financiado por el Ministerio Federal de Salud de Alemania, proporciona un software reutilizable para los registros de EERR(50). En 2019, existían 149 registros disponibles de EERR -considerando aquellos de nivel regional, nacional, europeo e internacionales- y un portal central(37).

#### **México**

En México, el Consejo de Salubridad General (CSG) publica a través de su página web, los listados actualizados de las enfermedades que se han determinado como raras. En el último listado, publicado en el 2018, se incluyeron en total 20 enfermedades raras, cada una con su respectiva codificación según



ICD10(34). La organización defensora FEMEXER (revisada posteriormente) cuenta con dos registros de pacientes destinados a apoyar las investigaciones sobre EERR en México, uno de ellos es para pacientes mexicanos/nacionalizados y el otro, para pacientes internacionales (51,52).

## **Colombia**

Como se indica en el Decreto 1954 del 2012, *“el Gobierno Nacional debe implementar un sistema de información de pacientes que padezcan enfermedades raras con el fin de generar un sistema de información básico que proporcione un mayor conocimiento sobre la incidencia de los casos, la prevalencia, la mortalidad o en su defecto, el número de casos detectados en cada área geográfica, permitiendo identificar los recursos sanitarios, sociales y científicos que se requieren, neutralizar la intermediación en servicios y medicamentos, evitar el fraude y garantizar que cada paciente y su cuidador o familia en algunos casos, recibe efectivamente el paquete de servicios diseñado para su atención con enfoque de protección social”*. En el decreto también se establece que la notificación deben hacerla los prestadores de salud públicos y privados y que, es obligación llevar a cabo las acciones que fuesen necesarias para que los pacientes, familiares o cuidadores exijan el registro.

El correcto registro de los pacientes y sus enfermedades y su continuo reporte es obligatorio y constituye en un requisito para acceder a ciertos programas de financiamiento específicos de prestaciones para EERR que no están en los planes de base.

Dentro de la información en el registro, se encuentran datos como la identificación de los pacientes, la respectiva patología y su estado de discapacidad -en caso de existir-; las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud donde está siendo tratado; los servicios y medicamentos que recibe; los costos de la atención mensual, y el médico tratante principal(53).

El listado de EERR en Colombia lo define la Resolución 430 y es actualizado cada dos años. En la actualización de 2018 se encontraban registradas 2198(54).

## **Japón**

Un proyecto para establecer una base nacional de datos de EERR para recolectar información de pacientes, se lanzó con apoyo del gobierno en 2013. Para asegurar la calidad de los datos ingresados, médicos designados especializados en EERR son los responsables de enviar de forma directa la información a la base de datos desde su comienzo en 2015(5).





## **Suecia**

La Junta Nacional de Salud y Bienestar cuenta con una base de datos que reúne datos de más de 300 enfermedades y condiciones raras. La información se actualiza cada año y a partir de 2022 los datos serán recolectados por la “Agrenska”, una organización defensora de pacientes.(55).

## **Argentina**

Para 2020, el gobierno se encontraba pilotando un registro de EERR para incluirlo en el Sistema Argentino de Información Nacional en Salud(10). Finalmente, la Resolución 2329 de 2014 obliga ,por un lado, a impulsar la creación de un Registro Nacional de Personas con una Enfermedad Poco Frecuente, confeccionado a partir de registros de instituciones de todo el Territorio Nacional y/o elaborados dentro del Ministerio de Salud y, por otro lado, a extender el Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) a las maternidades provinciales de los subsectores públicos y privados de salud, que concentren el mayor número de partos, tendiendo a que el Registro se acerque al 100% de los nacimientos en el Territorio Nacional.(56).

## **Chile**

Chile no cuenta actualmente con un registro oficial de pacientes que sufren EERR(4), sin embargo, la Federación Chilena de Enfermedades Raras (FECHER) se encomendó la tarea de crear un instrumento que permitiera reunir información importante de las familias y pacientes; como su nivel de escolaridad, situación laboral o emociones respecto al diagnóstico. Es así como se publica en 2020 el libro llamado “Primer Catastro de Enfermedades Raras”, el cual está disponible para la venta en el país(57).

## **Investigación y Desarrollo.**

### **Chile:**

La investigación biomédica en Chile ocurre casi de forma exclusiva en las universidades y es financiada principalmente por becas competitivas otorgadas por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT), de acuerdo con el mérito científico de cada propuesta.

Hasta el momento no ha surgido un apoyo especial o iniciativas de privados para promover la investigación o ensayos clínicos de enfermedades raras específicas. Sólo unos pocos grupos de investigación están trabajando en alguna ER en Chile y existen dos grupos, llamados Chile Genómico y 1000 Genomas Chile que están enfocados en la variación genómica y ancestral.

De acuerdo con los ensayos clínicos, el estado actual de la LRS contiene puntos específicos destinados a proteger al paciente de cualquier efecto no deseado o accidente fortuito. La ley establece que se debe contar con un seguro de responsabilidad civil y la presunción de que cualquier alteración de la salud del





paciente -que se encuentra participando de un estudio clínico- ocurre debido a la investigación; lo que ha aumentado significativamente los costos y barreras para conducir un ensayo clínico en Chile (4).

### **Francia, Alemania y Suecia:**

La UE ha implementado varios proyectos y programas relacionados a la investigación y desarrollo de medicamentos, con el fin de obtener procesos investigativos más optimizados y por consecuencia, un acceso más temprano.

### **MAPPs: Medicines adaptive pathways to patients**

Las “vías adaptativas” son un concepto científico reciente y amplio, que utiliza la legislación europea vigente con el objetivo de mejorar el desarrollo de medicamentos y de generar evidencia que habilitaría de manera progresiva y temprana, el acceso a medicinas innovadoras para grupos de pacientes bien definidos, que tengan necesidades insatisfechas en salud(1). Las vías adaptativas están centradas en:

- El desarrollo iterativo, es decir, aprobación por etapas, comenzar con un número restringido de población de pacientes y luego extenderlo, confirmar el balance de beneficio/riesgo de un producto, seguido de una aprobación condicional basada en evidencia incipiente, considerada predictiva de los resultados clínicos relevantes.
- Reunir evidencia a través de “datos de la vida real”<sup>8</sup>, para suplementar aquellos obtenidos en ensayos clínicos.
- Involucrar de forma temprana a pacientes y a las agencias de ETESA en las discusiones sobre el desarrollo de medicamentos(58).

El MAPPs puede utilizarse para manejar los riesgos en situaciones de evidencia limitada. Para ser candidato a MAPPs, los tratamientos deben clasificarse como de “gran necesidad médica” donde la generación de evidencia tradicional está dificultada, y ensayos clínicos más grandes no son factibles o justificados desde el punto de vista del riesgo/beneficio(1).

### **Mecanismo de Acceso Coordinado a Medicamentos Huérfanos (MoCA)**

Este proyecto buscó avanzar hacia la armonización internacional y mejora del acceso a medicamentos huérfanos en la UE. Esta plataforma creada en 2010 tuvo como objetivo facilitar el diálogo temprano entre la industria farmacéutica y las autoridades competentes, respecto al precio y reembolso durante la fase de

---

<sup>8</sup> Real World Data o “Datos de la Vida Real”: práctica que se deriva de datos recopilados en la práctica clínica habitual o recogidos de la experiencia del paciente. Es un análisis y se utiliza para generar ideas, para informar sobre decisiones de distintos perfiles interesados en salud. Por lo tanto, no sólo depende de la recogida de un gran volumen de datos (Big Data) sino también del hecho de integrar diversidad de fuentes de datos para obtener información(82).



desarrollo de MMHH(1). También, promovió y apoyó el intercambio de datos y la experiencia sobre ETESA entre los estados miembros de la UE(15).

Actualmente, MoCA proporciona un mecanismo para que los países europeos colaboren, en la mejora del acceso coordinado a medicamentos huérfanos, en un enfoque voluntario basado en el diálogo y destinado a crear un conjunto fluido de interacciones entre las partes interesadas clave en todos los aspectos de un producto. Es importante subrayar que, hasta la fecha, en ningún otro lugar de Europa existe una plataforma de este tipo, en la que los problemas de las empresas en torno a los planes de reembolso o financiación puedan debatirse con una variedad de jurisdicciones y perspectivas sociales variadas(59).

### **Grupo experto en Acceso Seguro y Oportuno a Medicamentos (STAMP)**

Además de los incentivos propuestos a la industria en la regulación de la UE, cada país miembro entrega beneficios dentro de los límites de sus legislaciones nacionales, para mejorar el desarrollo y acceso a MMHH. Los beneficios constan de becas de investigación, programas de acceso temprano, exenciones o reducciones de aranceles y beneficios relacionados al reembolso.

La Comisión Europea ha decidido -dada la gran cantidad de iniciativas nacionales existentes- que éstas deben ser revisadas por la UE. Para eso formó el grupo STAMP, compuesto por representantes de la EMA, de agencias regulatorias, ministerios de salud y agencias nacionales de evaluación y autorización; que tienen como objetivo principal el intercambiar información sobre programas nacionales y explorar cómo utilizar la legislación vigente de la UE de forma más efectiva, además de encontrar métodos para acelerar el acceso a medicamentos innovadores(1).

### **Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI e IMI2)**

Asociación público-privada entre compañías farmacéuticas, universidades, pequeñas y medianas empresas y organizaciones de pacientes, con la EMA como líder científico.

El objetivo de IMI era mejorar significativamente la eficiencia y efectividad del proceso de desarrollo de medicamento a largo plazo, para que el sector farmacéutico produzca medicamentos más efectivos y seguros. Debido al éxito de IMI, se implementó IMI2 para funcionar desde 2014 hasta 2024. Éste busca mejorar el proceso actual de desarrollo de medicamentos, promoviendo nuevos biomarcadores y herramientas científicas, reduciendo el tiempo para llegar a la prueba clínica, aumentando la tasa de éxito en ensayos clínicos de medicamentos prioritarios y desarrollando tratamientos de alta necesidad(1).

### **Programa marco (FP) N°7 de la UE: Nuevas metodologías para pequeños grupos de pacientes.**

Los programas marco para investigación y desarrollo tecnológico (FP1 a FP7), son programas de financiamiento para estimular y apoyar la investigación hecha en la UE(1). Ya para el FP6 se registró un



incremento en el financiamiento de proyectos sobre enfermedades raras: cerca de 230 millones de euros para un total de 59 proyectos, incluido también el “Proyecto ERA-Net o E-Rare”, cuyo objetivo es promover la cooperación y coordinación de las actividades de investigación realizadas a nivel nacional o regional en los Estados Miembros y Estados asociados, a través de la creación de redes y la apertura mutua de programas de investigación(15).

Entre el 2007 y 2013 funcionó el FP7 con un presupuesto total de 55 billones de euros y condujo al patrocinio de 25.000 proyectos relacionados a investigación. Uno de los programas dentro de la sección “salud” del FP7, se basó en la comprensión de que existe una necesidad científica en el área del diseño de ensayos clínicos y la metodología estadística en el campo de las EERR; por lo que se enfocó en “nuevas metodologías para ensayos clínicos con pequeños grupos de personas (SPG)”. El promedio del número de participantes en ensayos relacionados a EERR es de 761, mucho menor a los 3549 en aquellos relacionados a enfermedades no raras. A pesar de estas cifras, la heterogeneidad de las EERR y el gran porcentaje de pacientes pediátricos, hacen que la configuración estándar de los ensayos clínicos se dificulte y, por consiguiente, al aplicar estos modelos pensados para grandes números de pacientes, es difícil generar resultados válidos para obtener la autorización de venta.

Se iniciaron tres proyectos público-privados– con un presupuesto total de 10,7 millones de euros- durante el FP7, para buscar específicamente formas de mejorar o desarrollar nuevas metodologías para el diseño y análisis de ensayos clínicos en pequeños grupos de personas:

**IDEAL: Diseño integrado y análisis de ensayos de poblaciones pequeñas.**

Busca oportunidades de mejora en el diseño estadístico y métodos de análisis para ensayos SPG, para disponer de una evaluación eficiente de la seguridad y/o eficacia de un tratamiento. Está compuesta por investigadores de universidades europeas, institutos de investigación y representantes de la industria.

Se prestó especial atención a los diseños “intra paciente”. Estos diseños “n=1” son ensayos aleatorizados donde pacientes individuales son asignados en ciclos repetidos a ambos tratamientos o control. Las ventajas de estos ensayos son que los pacientes son sus propios controles y se genera más de una medición del efecto, lo que lleva a aumentar la eficiencia. A pesar de las limitaciones obvias -como que los ensayos n=1 son adecuados sólo para enfermedades crónicas- donde un “periodo de wash out”<sup>9</sup> no conduciría a inquietudes inaceptables de seguridad, son por definición aplicables a investigaciones en poblaciones pequeñas(1).

---

<sup>9</sup> Periodo de wash out o wash out period en inglés, hace referencia al periodo dentro de un ensayo clínico en el cual los sujetos no reciben tratamiento alguno para la indicación en estudio y tras este periodo los efectos de un tratamiento previo son eliminados (o se asumen como eliminados)(83).



### **InSPIRE: Metodología Innovativa para Investigación en Poblaciones Pequeñas**

La meta principal era definir nuevos métodos para las investigaciones en SPG, donde las evaluaciones de las intervenciones en salud a menudo no son factibles o incluso imposibles. InSPiRE estaba compuesto por expertos en diseño de ensayos clínicos innovadores de la industria, la academia y las agencias reguladoras; e investigó métodos de análisis de datos y ensayos clínicos. El enfoque se centró en optimizar los diseños de los ensayos, para permitir ,por una parte, la recopilación eficiente y estadísticamente rigurosa de datos de un número limitado de pacientes y, por otra parte, cómo identificar subpoblaciones de pacientes en las que se espera la máxima efectividad del tratamiento. Se seleccionaron cuatro temas específicos:

- Búsqueda de dosis en fases tempranas en ensayos para SPG y cómo incorporar mejor los datos de PK/PD al limitar los tamaños de muestra requeridos.
- Diseño de ensayos teóricos de decisión, que evalúan el nivel requerido de evidencia necesaria para la práctica clínica.
- Ensayos confirmatorios y medicamentos personalizados, tomando en cuenta factores genéticos y biomarcadores.
- Utilizar la síntesis de evidencia en los planes e implementación de ensayos clínicos para compensar la escasez de datos(1).

### **ASTERIX: Avances en el Diseño de Ensayos Pequeños para la Innovación y Excelencia Reguladora**

Fue un proyecto en conjunto con la academia, los profesionales clínicos, organizaciones de pacientes y estadísticos de la industria; colaborando para un desarrollo más seguro, costo efectivo y para investigaciones eficientes en el campo de las EERR, con un alto nivel de enfoque en el paciente. Los objetivos principales fueron:

- Desarrollar métodos de diseño y análisis para ensayos individuales y series de ensayos en SPG
- Incluir información/perspectiva a nivel del paciente en el diseño del estudio y la toma de decisiones.
- Validar nuevos métodos y proponer mejoras con fines regulatorios.

Un objetivo general era mejorar el poder estadístico de los ensayos en SGP, combinando datos desde diferentes fuentes. Una meta secundaria era encontrar formas para involucrar a los pacientes en el diseño del estudio y cómo informarse mejor, antes y durante los ensayos, con el fin de obtener mejores procesos de reclutamiento de pacientes y disminuir los abandonos en los ensayos clínicos(1).

### **Desarrollo acelerado de terapias apropiadas para pacientes: un enfoque sostenible de múltiples partes interesadas desde la investigación hasta los resultados del tratamiento (ADAPT-SMART)**

Lanzado en 2015 para funcionar por 30 meses. Las metas incluían identificar obstáculos en las “vías adaptativas” y obtener aportes de todos los interesados para resolverlos, creando definiciones comunes y



mejores prácticas. Además de encontrar formas de incorporar nuevas iniciativas -que vienen desde otros programas de la UE como FP7- al MAPPs(1).

### **Estudio prospectivo RARE30**

Rare30 es un estudio prospectivo<sup>10</sup> que recopila las contribuciones de un gran grupo de pacientes, médicos y líderes de opinión clave, para proponer recomendaciones políticas que llevarán a un futuro mejor a las personas que viven con una enfermedad rara en Europa. Además, está liderado por EURORDIS y consta de las siguientes etapas(60):

1. Base de conocimientos:
  - Establecida mediante la revisión crítica de los conocimientos existentes y los problemas emergentes, a través de una revisión de la literatura.
2. Exploración del horizonte y construcción de escenarios:
  - Identificar las principales tendencias e impulsores que pueden dar forma al futuro de la política de enfermedades raras.
  - Identificar una serie de escenarios futuros exploratorios, en los que ciertas tendencias se prioricen más o menos, por ejemplo: "¿Qué pasaría si...?"
3. Back-casting<sup>11</sup> y escenarios de refinación:
  - Votar sobre cuáles son las preferidas e identificar las opciones de política normativa para llegar allí, se plantea la pregunta: "¿Cómo llegamos allí para 2030?".
4. Recomendaciones de política:
  - Traducir los escenarios en recomendaciones de políticas que reflejen las necesidades de todas las partes interesadas a través de reuniones nacionales.

### **Japón**

De acuerdo con la legislación de medicamentos huérfanos japonesa, el gobierno está obligado a asignar fondos destinados a promover la investigación y desarrollo en EERR. En 2011 comenzó un proyecto llamado "Bases para Ensayos Clínicos Tempranos y Exploratorios en Áreas Específicas de Investigación" que busca promover el desarrollo de medicamentos huérfanos innovadores y dispositivos médicos. Este proyecto tiene el apoyo económico y garantías institucionales del gobierno japonés. Más adelante, otro

---

<sup>10</sup> Estudio prospectivo: frecuentemente también denominados de cohortes. Una cohorte es un grupo de individuos que comparten una experiencia. En el actual contexto se refiere a un grupo que se sigue hacia adelante en el tiempo desde el inicio del trabajo hasta el resultado(84).

<sup>11</sup> Back-casting: método de planificación en el que se visualizan las condiciones futuras deseadas y luego se definen los pasos para alcanzar esas condiciones, en lugar de tomar pasos que son simplemente una continuación de los métodos actuales extrapolados al futuro(85).



proyecto llamado “Intercambio internacional de información mejorado” se lanzó en 2013 bajo una “subvención para la publicación de resultados de investigaciones científicas”; el proyecto cuenta con el apoyo de la Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia, que está auspiciada por el Ministerio de Educación, Cultura, Deporte, Ciencia y Tecnología. Uno de los pilares del proyecto es apoyar la revista “investigación de enfermedades raras e intratables” para presentar resultados de investigaciones sobre EERR y MMHH a una audiencia internacional(5).

### **Canadá**

El gobierno a través de los “Institutos Canadienses para la Investigación en Salud” ha comprometido fondos destinados a equipos emergentes y consorcios de investigadores, así como también, para mantener modelos de EERR y para la investigación traslacional como la identificación de genes, registros de enfermedades y clínicas piloto(16).

### **México, Brasil y Argentina**

Mexico ni Brasil presentan iniciativas destinadas a promover la investigación y/o innovación en tratamientos de EER. Por otra parte, en Argentina los proyectos de investigación son, a menudo, financiados por privados, por becas de investigación y otros son apoyados por las agrupaciones de pacientes.

## **Organizaciones**

### **Japón**

Se estableció la organización llamada “Centro de Información Japonés para Enfermedades Intratables”, que en su página web ofrece información de contacto de todas las organizaciones de enfermedades raras del país, en general, hay un grupo que aboga por cada enfermedad rara(61).

### **Brasil**

Estas organizaciones están involucradas en los esfuerzos políticos brasileños direccionando las propuestas legislativas pendientes. Los defensores también participan de forma voluntaria en el proceso de incorporación al SUS, cuando se consideran medicamentos que son de interés para sus respectivas comunidades. Aun así, se espera que el gobierno reconozca oficialmente la experiencia de las organizaciones y se comprometa formalmente con ellas, ya que no están consideradas en la legislación(10). En Brasil se encuentra la organización llamada “Instituto Vidas Raras”, la que nace en 2001, sin fines de lucro, y tiene como objetivo promover los derechos constitucionales de las personas que sufren de EERR y se encuentran en estado de vulnerabilidad. Además, cuentan con un libro de acceso comunitario con información sobre EERR(62).



## **Argentina**

La ley de EERR establece que se debe contar con una junta multidisciplinaria para consejería con el fin de ayudar al desarrollo del gobierno y proponer iniciativas. Recién en Febrero de 2019 la junta se constituyó oficialmente con defensores de EERR, representados por la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), entre otros. FADEPOF ha articulado varias iniciativas a lo largo de los años para ser implementadas por el Gobierno, incluyendo las bases para un registro oficial de pacientes y un plan nacional detallado para EERR(10).

## **México**

Las organizaciones de pacientes en México fueron instrumento para establecer el programa en EERR del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, pero no fueron considerados para la Comisión Nacional de EERR en 2017. Varias organizaciones han tenido resultados trabajando en las grandes ciudades y algunas también con miembros del Congreso Nacional, para aumentar la sensibilización en EERR con el fin de lograr soluciones políticas. Algunas de sus organizaciones son la Organización Mexicana de Enfermedades Raras (OMER) y la Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER)(10).

## **Colombia**

Los grupos defensores de pacientes fueron relevantes para la adopción de la Ley 1392. Un grupo voluntario de trabajo sobre EERR del Ministerio de Salud, se ha reunido regularmente desde 2012 e incluye a representantes de los grupos defensores. A nivel municipal, en 2014 el alcalde de Bogotá implementó la Resolución 1147 estableciendo un comité de coordinación técnico que se reúne, regularmente, para diseñar e implementar las estrategias que acogen las necesidades de los pacientes con EERR. Esta Resolución obliga a incluir en el Comité a representantes de la Federación Colombiana de Enfermedades Raras (FECOER), lo que fija un importante precedente ya que los defensores de pacientes trabajan desde cerca con el oficial de gobierno y médicos en políticas para EERR. El Observatorio Interinstitucional de Enfermedades Huérfanas (ENHU) también se constituye como un grupo defensor de pacientes en Colombia(10).

## **Chile**

La Federación para Enfermedades Raras (FECHER) y la Federación de Enfermedades Poco Frecuentes (FENPOF) son las principales organizaciones defensoras de pacientes del país, compuestas por pacientes y sus cuidadores; también de profesionales de salud y otros ciudadanos con conocimientos en el tema. FECHER contribuyó de forma activa en el desarrollo de la LRS y actualmente apunta a ser el canal oficial





para todos los pacientes, apoyando y defendiendo sus derechos en los comités sanitarios, donde se discuten las regulaciones y presupuestos para EERR. FENPOF es una organización emergente que vela por el trabajo colaborativo entre líderes de grupos de EERR y legisladores, que buscan accesibilidad de tratamiento. Ambas organizaciones buscan incrementar la sensibilización y la conversación sobre EERR en los creadores de políticas del Ministerio de Salud y el Congreso para el desarrollo de regulaciones en la materia. También, se establecen alianzas con proveedores de salud, grupos de investigación y universidades para promover la investigación(4).

### **Francia**

La Alliance Maladies Rares o Alianza de Enfermedades Raras es la federación francesa de organizaciones de enfermedades raras, que actualmente reúne a 202 organizaciones de pacientes y representan aproximadamente a 2.000 enfermedades raras. También, acoge a pacientes aislados y familiares(63). La misma alianza declara que, en el país, los planes nacionales de enfermedades raras son un resultado de la fuerte movilización de las asociaciones de pacientes y de la Plataforma de Enfermedades Raras; y que han permitido que las enfermedades raras sean reconocidas como un problema de salud pública(64).

### **Alemania**

La Alianza de Enfermedades Raras Crónicas fundada en 2004 es una red de organizaciones de autoayuda. Actúa como vocera, multiplicadora y mediadora. Crea conciencia sobre las necesidades de las personas con enfermedades raras y sus problemas específicos. Promueve el conocimiento sobre estas enfermedades en la población. Los objetivos son(65): conectar a los pacientes con las organizaciones, representar los intereses políticos de pacientes, concientizar a la población, ofrecer información a los profesionales de salud sobre el diagnóstico, el curso y el tratamiento de las EERR, promover la cooperación entre médicos, la industria y la autoayuda de los pacientes, promover la investigación de EERR, MMHH y apoyar el desarrollo de organizaciones de autoayuda para los pacientes.

### **Suecia**

La Asociación Sueca para Enfermedades Raras se fundó en 1998 y cuenta con unos 7000 miembros, que representan aproximadamente 50 trastornos raros. Su misión principal es ayudar a las personas con enfermedades raras a hacer oír su voz y mejorar su situación mediante la cooperación con los demás. La asociación está involucrada en la defensa, la promoción de centros de referencia para el tratamiento y la elevación del nivel de conciencia de los problemas específicos que se encuentran en la vida diaria de las personas y familias afectadas por enfermedades raras(66).





## **Canadá**

Existen más de 160 organizaciones nacionales y regionales defensoras de enfermedades raras en Canadá. Dentro de las más importantes se encuentra la CORD, la cual funciona como una red nacional de organizaciones que representan a todas las personas con enfermedades raras. Trabaja en conjunto con el gobierno, investigadores, médicos y la industria; para promover la investigación, el diagnóstico, el tratamiento y los servicios para todos los trastornos raros. Entre sus objetivos se encuentran(67): educar y concientizar al personal sanitario, a medios de comunicación, la población en general y a aquellas personas encargadas de formular políticas para EERR; también facilitar la implementación de la Estrategia para EERR de Canadá; aumentar la capacidad de la comunidad de pacientes y promover la I+D en EERR.

## **Organizaciones de la Unión Europea**

### **EURORDIS**

Es una alianza no gubernamental de organizaciones de pacientes, dirigida por pacientes, que representa a 988 organizaciones en 74 países, convirtiéndose en la voz de 30 millones de personas afectadas en toda Europa.

### **Comité de expertos en EERR de la UE (EUCERD)**

Nace en 2009 y se encarga de apoyar la política europea en enfermedades raras, y en concreto, de ayudar a la Comisión Europea en la preparación e implementación de actividades comunitarias, en conjunto con organismos especializados, autoridades europeas relevantes en los campos de investigación y acción de salud pública y las organizaciones de pacientes.

EUCERD elaboró y adoptó cinco conjuntos distintos de recomendaciones durante su mandato:

1. Criterios de calidad para los centros especializados en enfermedades raras de los Estados miembros.
2. Redes Europeas de Referencia para Enfermedades Raras.
3. Registro de pacientes con enfermedades raras y recopilación de datos.
4. Mejorar las decisiones informadas basadas en el valor clínico agregado de los medicamentos huérfanos.
5. Indicadores básicos para planes y estrategias nacionales de enfermedades raras(68)



## **Organizaciones Internacionales**

### **Consortio Internacional para la investigación en enfermedades raras (IRDiRC)**

Lanzada en 2011 por la Comisión Europea en conjunto con el Instituto Nacional de Salud Estadounidense, para fomentar la colaboración internacional en la investigación sobre EERR. Reúne a investigadores y organizaciones que invierten en investigación para alcanzar dos objetivos principales: desarrollar 200 nuevas terapias y los medios para diagnosticar la mayoría de las enfermedades raras para el año 2020(19). Hasta la fecha se ha realizado un progreso considerable ya que la meta de 200 nuevas terapias fue alcanzada en 2017 y la meta relacionada al diagnóstico está al alcance. Para la siguiente década (2017-2027) se han establecido tres metas:

- a. Que todos los pacientes que consultan por sospecha de EERR sean diagnosticados dentro de un año si sus condiciones son conocidas por la literatura, y todos aquellos individuos actualmente no diagnosticables entrarán en una campaña de investigación y diagnóstico coordinada globalmente.
- b. Se aprobarán 1000 nuevas terapias para enfermedades raras, en la que, la mayoría, se centrarán en enfermedades sin alternativas de tratamiento aprobadas.
- c. Se desarrollarán metodologías para evaluar el impacto de diagnósticos y terapias en pacientes con enfermedades raras(69).

### **Colaboración Internacional en EERR y MMHH (ICORD)**

ICORD es una Sociedad Internacional para todas las personas involucradas activamente en enfermedades raras y/o medicamentos huérfanos -profesionales de la salud, científicos de investigación, la industria, las organizaciones de pacientes, las autoridades reguladoras, las autoridades sanitarias y las políticas públicas-. La misión de ICORD es mejorar el bienestar de los pacientes con enfermedades raras en todo el mundo a través de un mejor conocimiento, investigación, atención, información, educación y sensibilización. La junta actual de ICORD cuenta con participantes de varios países, como España, Italia, E.E.U.U., Reino Unido, Serbia y dos representantes de Latinoamérica, Argentina y Colombia(70).

Los miembros individuales de ICORD continúan apoyando los objetivos y la misión del Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC) y otras organizaciones, que apoyan la investigación de enfermedades raras y el desarrollo de productos huérfanos. Es por esto por lo que se planteó comenzar con una iniciativa llamada “Cerrando las Brechas en Enfermedades Raras y Productos Huérfanos en las Naciones y Territorios de América Latina y el Caribe (ERCAL)”. Sin embargo, tras varias reuniones se decidió abandonar el proyecto ERCAL y crear una nueva colaboración con los países de América Latina bajo los criterios de ICORD, que serán decididos por la Junta próximamente. (71,72)



## Orphanet

Nace en Francia en 1997 con el fin de reunir conocimientos sobre enfermedades raras para mejorar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de los pacientes. Esta iniciativa se convirtió en un empeño europeo en 2000, apoyado por subvenciones de la Comisión Europea. Orphanet ha crecido gradualmente hasta constituir un consorcio de 41 países dentro de Europa y el mundo. Sus tres objetivos principales son(73):

- Mejorar la visibilidad de las enfermedades raras en los campos de la salud y la investigación proporcionando un lenguaje común para entenderse mutuamente en el ámbito de las enfermedades raras (orphacódigos).
- Proporcionar información de alta calidad sobre enfermedades raras y conocimientos especializados, garantizando un acceso equitativo al conocimiento a todas las partes interesadas, orientando a los usuarios y agentes en este campo en relación con la masiva información disponible en línea.
- Contribuir a la generación de conocimiento sobre enfermedades raras para la mejor comprensión de éstas.

### ***Tabla Comparativa de las principales estrategias utilizadas en diez países***

La siguiente tabla muestra la presencia o ausencia de cada estrategia en los programas oficiales de gobierno de cada país.

**Legislación:** información respecto a si el país cuenta o no con una Ley o Regulación específica para EERR.

**Acceso:** se observan los mecanismos de precio y reembolso.

- En “precio” se describe el modelo que sigue el país en cuanto a la regulación de ellos: negociación, libre, precio de referencia.
- En “reembolso”, se observan porcentajes de reembolso y sus condiciones.

**Disponibilidad:** indica si existen mecanismos especiales de autorización de venta a MMHH, si en el país se puede optar a revisión acelerada y finalmente, si cuenta con programas de acceso temprano como uso compasivo o autorización de uso temporal.

**Diagnóstico:** indica si existe o no un programa oficial de gobierno relacionado al diagnóstico de enfermedades raras.

**Atención al paciente:** Identifica si el país estudiado cuenta de forma oficial con centros de referencia y redes. También indica si existen registros oficiales de pacientes o de enfermedades.

**Investigación y Desarrollo:** Indica si el país cuenta con programas oficiales que incentiven y favorezcan la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos.

**Organizaciones:** Señala si en el país existen organizaciones defensoras de pacientes con EERR.



“S” se refiere a que el país cuenta con la estrategia descrita.

“No” se refiere a que el país no cuenta con la estrategia descrita

“S/I” se refiere a que, en los documentos encontrados en la revisión sistemática de la literatura y en la búsqueda manual no se encontró información al respecto.



País	Legislación	Acceso		Disponibilidad			Diagnóstico	Atención al paciente		Investigación y desarrollo	Organizaciones
		Precio	Reembolso	Autorización de venta especial	Revisión Acelerada	Acceso Temprano: CUP, RTU		Centros de Referencia y sus redes	Registros oficiales de pacientes y enfermedades		
Francia	Si	Negociación	Con valor agregado =100% Sin valor agregado 0, 15, 35, 65, 100%	No	Sí	Sí	Si	Sí	Sí	Si	Sí
Alemania		Libre hasta ETESA luego negociación.	100% inicial hasta ETESA								
Suecia		Libre	100% si el medicamento supera 4300 SEK,								
Canadá	No	Precio de referencia y negociación a nivel regional	Entre 80 y 100% medicamentos ya aprobados y 100% si gasto anual del paciente supera \$Can 3000	No	Sí	Sí	Si	S/I	No	Sí	Sí
Japón	Si	Negociación	100% considerando costo efectividad	No	S/I	Sí	Si	Si	Si	Si	Sí
Colombia	Si		S/I	S/I	S/I	S/I	Sí	Sí	Sí	S/I	Sí
Argentina	Si		S/I	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
México	No		S/I	Sí	Sí	S/I	Sí	No	Sí	No	Sí
Brasil	Si		S/I	No	Sí	S/I	Sí	S/I	S/I	No	Sí



Chile	No	Libre	100% para medicamentos acogidos a LRS	Sí	Sí	S/I	Sí	No	No	No	Sí
-------	----	-------	---------------------------------------	----	----	-----	----	----	----	----	----

Tabla 7: Tabla comparativa de las principales estrategias utilizadas en los diez países. Elaboración propia



## ***Exponer los resultados de las estrategias en el acceso a medicamentos mediante datos cuantitativos.***

Para la búsqueda se utilizaron ScienceDirect y Pubmed. Luego de aplicar los filtros correspondientes, en ScienceDirect se obtuvo 128 resultados y tras realizar una lectura rápida de los *abstract*, se seleccionaron 11 para lectura a profundidad. En la base de datos Pubmed, se encontraron 12 resultados con los filtros aplicados, se seleccionaron cuatro documentos para lectura completa para finalmente incluir entre ambas bases de datos seis documentos para el desarrollo del tercer objetivo.

### **Legislación, regulación y políticas sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos:**

Un estudio que evalúa el impacto de las políticas de medicamentos huérfanos en el acceso al tratamiento de enfermedades raras señala que las legislaciones y políticas han resultado exitosas en la promoción del desarrollo de nuevos tratamientos, debido a que se presentan incentivos a la industria farmacéutica. Además, las políticas han permitido establecer criterios y procesos regulatorios que facilitan la clasificación de enfermedades y los trámites de postulación a autorizaciones de venta (74).

Las regulaciones para MMHH han ido en aumento entre 2013 y 2019 y en su mayoría abarcan 6 temas principales: designación huérfana, autorización de venta, requerimientos de seguridad y eficacia, regulación de precio e incentivos para investigación y desarrollo(75). Alemania y Francia cuentan con una estructura fuerte y bien coordinada para el manejo de EERR; han establecido organizaciones defensoras de pacientes que conducen a actividades educacionales e informativas y organizan programas relacionados a estas enfermedades(76).

### **Acceso al tratamiento: precio y reembolso**

#### **Francia**

La pre-autorización otorgadas por los programas de Autorización Temporal de Uso, explican que existen más medicamentos reembolsados -116- que aquellos 108 con autorización de venta (14).

Un estudio del 2019 sobre el acceso a medicamentos huérfanos en Francia identificó a 91 MH registrados en Europa, formando 115 pares “medicamento huérfano (MH)-indicación”. En el país, los pacientes intrahospitalarios no deben hacer copago de los tratamientos con medicamentos huérfanos. En cambio, sí deben hacerlo aquellos pacientes ambulatorios, siendo el 72% de los pares de MH-indicación utilizados de forma ambulatoria 100% reembolsados. De aquellos que no cuentan con reembolso completo, el 22,1% fue reembolsado con un tope del 65% y el 5,9% obtuvo un reembolso máximo de 30%(77).



## **Alemania, Suecia, Brasil, Canadá**

En Alemania, de los 134 MMHH comercializados, sólo uno no cuenta con el 100% de reembolso. Desde que comenzó el AMNOG ha habido 45 evaluaciones y 37 de ellas han sido catalogadas con “beneficio adicional” lo que ha afectado las negociaciones y reembolsos (14). Suecia y otros países escandinavos, se encuentran dentro de los más exitosos en términos de disponibilidad de MMHH. También, sus precios son mucho más bajos que en otros países de la UE y la mayoría de los medicamentos son 100% reembolsados(78). En Canadá se observa que las recomendaciones sobre reembolso de medicamentos afectan a la negociación de precio y con ello, la inclusión de aquellos medicamentos en programas públicos; siendo aquellos medicamentos con recomendaciones positivas los que conducen a una negociación exitosa de precios en la mayoría de los casos (81,8% de los MMHH estudiados por un estudio canadiense de 2019)(79). En cuanto a Brasil, para el año 2015 existían 35 tratamientos para EERR cubiertos por el SUS (19).

## **Disponibilidad de tratamiento**

### **Autorización de Venta**

Desde el comienzo de la regulación europea para enfermedades raras en el año 2000 hasta el año 2016, la Comisión Europea ha otorgado 143 autorizaciones de venta a medicamentos huérfanos de los 1360 medicamentos con designación huérfana(14).

Un estudio sobre el acceso a medicamentos huérfanos en Francia de 2019 que evaluó las autorizaciones de comercialización demostró que el 78,3% de los pares “MH-indicación” aprobados en Europa, estaban disponibles a los pacientes. De los otros 21,7%, el 68% no habían emitido resultado de una evaluación en la página oficial de la autoridad sanitaria (HAS), el 16% no estaba incluido en las listas de medicamentos reembolsados -a pesar de que se publicaron evaluaciones positivas por parte de la HAS- y el otro 16% fue evaluado negativamente.

Lo anterior permite formular la hipótesis de que la falta de disponibilidad de MH en Francia puede deberse a (1) factores relacionados a retrasos en la ETESA o evaluaciones negativas en los resultados, representando el 72% de los casos y a (2) factores probablemente relacionados a estrategias industriales representando al 28% de los casos(77).

En Brasil, el tiempo establecido para obtener respuesta de las solicitudes de autorización de venta es de 75 días, pero en la práctica el periodo comprende entre 13 y 30 meses(16).





## **Revisión Acelerada**

Durante el 2012-2016, se hicieron 83 postulaciones para revisión acelerada a la EMA, de las cuales 51 fueron aceptadas. Respecto a la aprobación condicional, entre 2006 y 2016, 30 medicamentos se les garantizó la aprobación condicional por la EMA y 29 productos fueron aprobados hasta octubre de 2017 bajo el programa PRIME (1).

## **Programa de acceso temprano**

Sólo cinco CUP se han autorizado de forma central a través de la EMA. Francia, por su parte, cuenta con un marco legal único para el acceso temprano – Recommendations for temporary use o RTU- y ha otorgado esta salvedad a 16 productos(37).

## **Investigación y Desarrollo.**

### **Chile**

Desde 1999 a 2017, los fondos de CONICYT han otorgado financiamiento a 11.588 estudios de los que sólo 37 estaban enfocados en diferentes aspectos de las EERR(4).

## **Estrategias Generales de la UE**

### **MAPPs: Medicines adaptive pathways to patients**

Desde 2014 a 2016, la EMA ejecutó un programa piloto de MAPPs que llevó a una propuesta (en borrador) de aumentar el número de reuniones previas a la presentación con la EMA durante el periodo de desarrollo de posibles medicamentos. En ese periodo, la EMA recibió 62 postulaciones y seleccionó 18 propuestas de reuniones cara a cara. Para el final del programa piloto, seis de los aplicantes recibieron consejo paralelo de la EMA y de las agencias de ETESA, y uno se benefició del servicio de consejo científico que ofrece la esta autoridad(1).

Desde sus inicios, el grupo STAMP ha entregado una plataforma de comunicación interactiva para los interesados y ha discutido sobre temas relacionados al acceso. También, ha sido partícipe del desarrollo del esquema PRIME y sus próximas discusiones sobre el uso off-label, las herramientas de acceso temprano, entre otras(1).

### **Iniciativa de Medicamentos Inovadores (IMI e IMI2)**

IMI funcionó desde 2008 a 2013 y resultó en 59 proyectos relevantes y 1134 publicaciones(1).

Debido al éxito de IMI, se lanzó IMI2 donde uno de los resultados ya visibles, es la creación y financiamiento del consorcio ADAPT-SMART, que está compuesta por todos los interesados en el



sistema de salud -pacientes, universidades, industria, agencia regulatoria, agencias de ETESA-, con el fin de establecer una plataforma de diálogo en mejorar la implementación de MAPP por la EMA y la industria. También, está incluida la EURORDIS, representantes de pacientes con EERR.

**Programa marco (FP) N°7 de la UE: Nuevas metodologías para pequeños grupos de pacientes.**

El programa IDEAL del FP7 resultó en 63 publicaciones científicas, 33 recomendaciones, paquetes nuevos de softwares estadísticos y código de programa. Además, se publicaron varias recomendaciones acerca del diseño y análisis de los ensayos n=1.

El programa InSPiRE condujo a 21 publicaciones en revistas que tratan de salud pública, de medicina y aquellas metodológicas, donde las publicaciones en estas últimas son, a menudo, un prerrequisito para la utilización de nuevos métodos en el desarrollo clínico y la aceptación por las agencias reguladoras.

Uno de los resultados del programa ASTERIX fue el agrupamiento de las enfermedades en seis grupos, basados en las características de la enfermedad y elecciones óptimas de diseño, lo que puede ayudar a una mejora en la metodología y la evaluación regulatoria. Se desarrolló un método para incluir las preferencias del paciente en la ponderación de los resultados de la enfermedad.

Se investigó el método de escala de medición de logros (GAS) para medir los resultados de la enfermedad cuando las mediciones genéricas no son adecuadas y cuando la medición de los resultados del desarrollo y validación son problemáticos, por ejemplo, cuando hay heterogeneidad en la enfermedad.

Basado en las preferencias individuales, el resultado clínico objetivo es definido por cada paciente y la ponderación es asignada a cada objetivo particular. Luego del tratamiento, se hace una evaluación sobre el nivel de alcance del objetivo. Esto hace que la GAS se convierta en un potencial instrumento para medir los resultados de enfermedades raras -heterogéneas y crónicas- como también en un método para comparar la efectividad(1).

**Francia y Alemania**

Francia es visto como un líder en materia de investigación en la zona. Para 2017 se encontraba financiando más de 300 proyectos de investigación clínica en conjunto a instituciones nacionales e internacionales(16). En Alemania, entre los años 2012 y 2017, el ministerio de educación e investigación financió 12 asociaciones investigativas y ha otorgado financiamiento adicional, a través de iniciativas como la Red Nacional de Investigación Genómica(16).



## DISCUSIÓN

El presente trabajo corresponde a una revisión sistemática de la literatura de las principales estrategias relacionadas a las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos en diez países –Francia, Alemania, Suecia, Japón, Canadá, Colombia, México, Argentina, Brasil y Chile- seleccionados de acuerdo con tres parámetros: su participación en la OCDE [a excepción de Argentina] y por dos indicadores económicos: el producto interno bruto y el gasto en salud.

En los documentos ya existentes respecto a esta materia, en general se incluye información de países no latinoamericanos o bien, estudian las estrategias de un sólo país o área. Con el objetivo, entonces, de disminuir la falta de estudios que involucran a Latinoamérica relacionados a políticas de enfermedades raras y medicamentos huérfanos, es que en esta revisión se estudian las estrategias de países pertenecientes a cuatro grandes regiones del mundo: América del Norte, Latinoamérica, Europa y Asia; permitiendo así la amplia visualización y comparación de estas políticas.

Dentro de las principales estrategias identificadas se definieron siete temas a estudiar de cada país, y cada uno de ellos representa un tópico relevante para el acceso a medicamentos huérfanos. Los temas son: legislación, regulación y políticas; acceso a tratamiento; disponibilidad de tratamiento; diagnóstico; atención al paciente; I+D y organizaciones.

La mayoría de los países incluidos en este estudio cuentan con leyes específicas sobre EERR y MMHH (siete de diez). Aquellos países que no cuentan con regulaciones específicas han intentado abordar la problemática diseñando y solicitando la implementación de programas, complementando leyes nacionales existentes o incluyendo dentro de las nuevas políticas de gobierno a ciertas enfermedades raras y/o medicamentos huérfanos (4,10,18,20,21,41). Los países del estudio que no cuentan con leyes específicas en la materia son Canadá, Chile y México.

Resulta interesante observar que el desarrollo de leyes específicas sobre esta materia no se correlaciona con el valor de producto interno bruto del país; ya que, aquellos con mayor y menor PIB -Alemania y Brasil, respectivamente- cuentan con una Ley o Regulación específica para EERR y MMHH. Sin embargo, conforme a lo que se establece en una revisión de 11 políticas nacionales de EERR en el contexto de las necesidades claves del paciente(16), se ve que, en aquellos países con menores valores de PIB y GS, dichas leyes o planes nacionales no se encuentran implementadas. Por ejemplo, Canadá, con un PIB/GS de USD 46.611/5414 y México con uno de USD 18.963/1198, no cuentan con leyes específicas, pero a diferencia de este último, Canadá presenta programas “compensatorios” mucho más eficientes en facilitar el acceso a atención experta y en promover la investigación y desarrollo de MMHH.



Colombia fue el primer país latinoamericano en legislar sobre EERR(2010); siendo uno de los que más avances tiene en cuanto a registros e identificación de pacientes y enfermedades, centros expertos y redes; no obstante, según lo investigado y en concordancia con lo mencionado en una revisión de 2020 de la opinión de las organizaciones defensoras sobre las políticas públicas en seis países latinoamericanos, todos los esfuerzos de la política sanitaria de EERR en Colombia, parecen estar en lo anteriormente mencionado (10), dejando de lado temas como acceso a tratamiento e investigación y desarrollo.

El acceso a medicamentos huérfanos se compone por el precio del medicamento y el reembolso de éste; y en sólo dos de diez países estudiados, los precios son libremente fijados por el proveedor; de los ocho restantes, tres negocian sus precios con la industria farmacéutica -considerando precios de referencia, valor agregado del medicamento, impacto al presupuesto y análisis costo efectividad- uno cuenta con un sistema mixto, primero libre y luego, de acuerdo con los resultados de una ETESA, negocia el precio del medicamento (14,17,27,28,30); y de los 4 restantes no se obtuvo información al respecto.

Dentro de los países con precio libre se encuentran Chile y Suecia, muy distintos en cuanto a índices económicos, véase *Tabla 1 y 2*. Sin embargo, en ambos varía la posibilidad de acceder a MMHH ya que, de acuerdo con lo investigado, todos los MMHH aprobados por la EMA son potenciales candidatos a reembolso, e incluso Deticek et. al.(78) , señala que la mayoría son completamente reembolsados.

Contrario a lo anterior, se observa que en Chile sólo los pacientes que sufren enfermedades raras contempladas en los programas oficiales de gobierno tales como GES y LRS tienen derecho reembolso completo o parcial del tratamiento, dependiendo del programa; confirmando lo planteado por Encina et. al.(4) en cuanto a que aquellos pacientes que sufren otras enfermedades raras no tienen garantizado el acceso a este grupo de medicamentos. Probablemente se deba a que Suecia, a diferencia de Chile, es parte de la Unión Europea y al tomar en cuenta a las EERR en planes específicos para estas, tiene un plan de acción protocolizado para todo medicamento designado como huérfano y no sólo para algunos seccionados. De manera similar a lo que describe Gammie et. al.(17), se observa que el reembolso resulta una de las estrategias que más determinan el acceso a medicamentos huérfanos en el mundo, debido a que disminuye el gasto de bolsillo por parte del paciente; y con ello, las brechas de acceso ocasionadas por factores económicos. Desde los documentos revisados, fue posible obtener información en cuanto al reembolso de medicamentos de sólo seis países; Francia, Suecia, Alemania, Japón, Chile y Canadá. Tal como se establece en las investigaciones revisadas, se observó que a pesar de que los primeros tres países están acogidos a la regulación central de UE, la N°141/2000 y sus programas, las decisiones respecto al reembolso de MMHH son tomadas por cada uno de ellos de manera independiente, resultando en diferencias en el acceso y en porcentajes de reembolso. En todos los países estudiados, se observó que las decisiones sobre reembolso de nuevos medicamentos se toman después de la ETESA, excepto en



Alemania, que se reembolsan mientras se realiza ésta, con el fin de garantizar acceso temprano al tratamiento. En Chile, los medicamentos incluidos en GES y LRS son sometidos -previamente a su selección- a estudios de impacto al presupuesto, costo efectividad y la calidad de la evidencia, respectivamente(4).

En cuanto a la autorización de venta de medicamentos huérfanos, tres de los países estudiados -Chile, Mexico y Argentina-cuentan con procesos especiales de registro. En los demás países -a excepción de Colombia que no se encontró información- los procesos de autorización son los mismos para MMHH y no huérfanos. También, en ocho de diez países investigados, es posible optar a procesos de revisión acelerada, lo que permite acortar los plazos del proceso; por ejemplo, en la UE se disminuyen de 210 a 150 días. En algunos países de Latinoamérica, como México, Chile y Argentina; si los medicamentos tienen designación huérfana y autorización de venta por agencias internacionales de referencia como la FDA o EMA, los procesos de autorización son más expeditos. En Brasil, si bien tiene legislación respecto a este tema, su implementación no ha sido efectiva en disminuir los plazos(16,35,38); lo que probablemente se deba al disminuido gasto en salud(Véase tabla 2).

Durante el desarrollo de este trabajo, se observó que, de los países latinoamericanos estudiados, sólo Argentina cuenta con un programa destinado a permitir el acceso a MMHH antes de ser aprobado por la agencia reguladora(10). A partir de lo expuesto por Czech et. al.(37), con respecto a que la mayoría de los países miembros de la UE cuentan con programas de uso compasivo, se comprueba que efectivamente los tres países incluidos en este estudio pertenecientes a la UE no sólo permitían el uso de medicamentos no autorizados para la venta, sino que, además, cuentan con programas oficiales en sus leyes que lo regulan. Canadá y Japón, también cuentan con este tipo de programas. No se encontró información respecto al uso compasivo en países latinoamericanos (38).

El uso off-label es ampliamente utilizado en salud y de todos los países estudiados, Francia es el único que ha legislado al respecto bajo el nombre de Aprobación de Uso Temporal. Este programa ha permitido que el paciente pueda optar a reembolso para estas indicaciones (que difícilmente son reembolsadas) y puede considerarse exitoso ya que además de esto último, también obliga a implementar la farmacovigilancia de estas indicaciones cuando -y acorde con lo que establece Baran-Kooiker et. al.(1) sobre el uso off-label- éste lleva consigo una pobre monitorización del paciente y contribuye a la falta de información.

Considerando que en más de un documento se evidencia la travesía que deben sufrir los pacientes con EERR para llegar al diagnóstico correcto (16), resulta importante mencionar que todos los países estudiados cuentan con programas de screening neonatal que ayudan a diagnosticar algunas enfermedades raras al momento del nacimiento. Sin embargo, la mayoría de ellos cuentan con un número insuficiente de enfermedades que pueden ser testeadas a través este examen -desde dos (Chile) hasta



22(Canadá)- .Dharssi S. et. al.(16) además añade que ésta es la situación general de los países en el mundo. El screening neonatal se muestra como el programa básico en cuanto al diagnóstico de enfermedades, pero por sí solo no logra solucionar el problema en el acceso a diagnóstico. Un ejemplo claro de esta situación se da en Chile, donde el diagnóstico de enfermedades genéticas resulta costoso y muchas veces no factible debido a la falta de especialistas y/o laboratorios (4). A pesar de que dentro de la LRS se contemplan los diagnósticos, existen algunas enfermedades raras dentro de éste que carecen de adecuado diagnóstico y asesoramiento genético.

Dentro de las políticas de EERR se encuentran presente los centros de referencia y las redes que los conectan. De acuerdo con lo estudiado, estos centros figuran como punto clave en las estrategias para mejorar el acceso a las prestaciones relacionadas al manejo de enfermedades raras; también, han contribuido al intercambio de información y orientación al paciente. Incluso, un estudio de Rodwell C. et. al. (3), establece que los centros de referencia han demostrado ser muy eficientes en mejorar la calidad de atención a los pacientes con EERR y que, además, el establecimiento de ellos fue recomendado por el Consejo Europeo. El único país latinoamericano que considera en su legislación a los centros de referencia y sus redes según la investigación es Colombia, que cuenta con centros y redes expertas en diagnóstico, tratamiento y farmacia para la atención de pacientes con EERR(48).

Los registros oficiales de enfermedades y pacientes están presentes en siete de los diez países estudiados -Francia, Alemania, México, Colombia, Japón, Suecia, Argentina-. Alemania, Francia y Suecia cuentan con programas de registros centralizados tanto para enfermedades como para pacientes. En Latinoamérica, Colombia es el país que tiene los registros mejor implementados de la región, está legislado por un decreto que establece la obligatoriedad de realizar el registro por parte de los prestadores de salud(34,37,53,55). Supone un beneficio el tener un registro de pacientes y enfermedades, ya que favorece la recolección de datos sobre la patología, sobre los centros de salud y los medicamentos, para posteriormente ser utilizados en la toma de decisiones. Czech et. al., además menciona que, como resultado del aumento en la recolección de datos, se espera un mejor entendimiento del diagnóstico y tratamiento de EERR(37) y Song et. al., añade que los datos sobre calidad conducirán a nuevas oportunidades en investigación y alentará el descubrimiento de nuevos medicamentos huérfanos en un futuro(5).

Todas las enfermedades en los registros se codifican bajo un sistema internacional -ICD- que hace más fácil identificarlas. Para las EERR ha sido ampliamente utilizada la codificación de Orphanet, y según lo observado en la investigación, la ICD10 es la primera versión que logra reunir en su sistema ambas codificaciones, estableciendo un lenguaje unificado que podría facilitar la entrega de información a nivel mundial. Mayrides et. al.(10) añade que la codificación es importante porque contribuye a configurar el



sistema de salud para finalmente mejorar la vigilancia de EERR en el tiempo, refiriéndose a los registros de enfermedades en Colombia.

Sólo los países con mayor PIB y GS del estudio registran iniciativas relacionadas con la investigación y desarrollo: Francia, Alemania, Suecia, Canadá y Japón. La UE ha lanzado al menos seis iniciativas que buscan promover la investigación y desarrollo de MMHH, y con ello, mejorar el acceso a tratamiento de EERR(1,59). En la legislación de MMHH de Japón, se le obliga al gobierno asignar fondos para I+D y las autoridades canadienses también han comprometido fondos para este fin(5,16). Los países del estudio con peores índices económicos como México, Argentina y Chile; prácticamente no cuentan con proyectos gubernamentales que promuevan la I+D(16); de hecho, en este último, las investigaciones son casi exclusivamente financiadas por becas competitivas y, además, según Encina et. al.(4), son otras enfermedades más prevalentes las que despiertan mayor interés en la comunidad.

Las organizaciones defensoras de pacientes existen en todos los países estudiados. Es relevante considerar que, Encina et. al., menciona que son los grandes impulsores de políticas de EERR(4), también, se observa que muchas veces llenan los vacíos de las regulaciones-o ausencia de ellas- de cada país. A pesar de ser las principales responsables de la creación de las políticas sanitarias alrededor del mundo, muchas de ellas no son consideradas por el gobierno al momento de la toma de decisiones(10). A pesar de que cada país cuenta con varias organizaciones -algunas representando una enfermedad específica y otras a un grupo de enfermedades-, en este estudio también se evidencian organizaciones que funcionan a nivel de la UE y a nivel mundial. En la mayoría de los países sus objetivos son, entre otros, llevar registros propios de pacientes y enfermedades, concientizar y sensibilizar a la población respecto a la importancia de las EERR, promover un mejor entrenamiento al profesional de salud y promover la investigación(10,63,66-68).

En cuanto a los resultados de la implementación de estas estrategias a más de 38 años desde la primera ley de medicamentos huérfanos del mundo, se observó que la regulación de precios es una de las estrategias menos utilizadas en los países estudiados (cuatro de diez), resultado similar al obtenido por Chan A. et. al.(75). Respecto al precio y reembolso de MMHH, en los países europeos queda en evidencia que la mayoría de los medicamentos huérfanos son reembolsados y en altos porcentaje(77,78). Esto debido a que sus políticas en EERR y MMHH se encuentran mejor implementadas. En Canadá, las decisiones de reembolso afectan la negociación de precio con las compañías farmacéuticas y, por ende, la inclusión de los medicamentos en los programas oficiales del gobierno(79). En los países latinoamericanos, las políticas han permitido que en Brasil 35 medicamentos sean cubiertos por el programa de salud en 2015(19), mostrando así un mejor panorama que en Chile, que en 2019 cubría -con sus dos programas vigentes GES





y LRS- sólo 18 EERR(4), siendo este un resultado esperado, ya que, a diferencia de Chile, Brasil sí cuenta con una política específica para EERR y MMHH.

La autorización de venta ofrece la posibilidad de adquirir el medicamento por parte del paciente o los pagadores de salud. En el estudio se observó que sólo el 10,5% de los medicamentos con designación huérfana en Europa han obtenido autorización de venta(14). Según lo mencionado por Gammie et. al. (17) estos resultados pueden deberse a que los criterios para otorgar la designación huérfana y la autorización de venta son diferentes o también, puede deberse a que los incentivos en I+D resultan en un alto número de postulaciones para designación huérfana, donde sólo una pequeña fracción de esos medicamentos llega a ser aprobado para venta. En Francia, la mayoría de los pares “medicamento-indicación” autorizados para comercialización, están disponibles a la venta; sin embargo, los motivos por el cual el resto no está disponible se deben a que muchos no han obtenido resultados desde la autoridad sanitaria francesa y el resto, a que no fueron seleccionados para reembolso(78).

La mayor parte de las postulaciones de medicamentos huérfanos al proceso de revisión acelerada de la EMA (51 de 83) fueron aceptadas entre 2012-2016(37), concordando con lo señalado por Gammie et. al. (17), quien indica que, si bien el proceso acelerado está disponible para medicamento huérfanos y no huérfanos, está más aceptado para los primeros. También queda en evidencia que el programa de uso compasivo y de uso temporal en Europa tiene mejores resultados a nivel país que a nivel de UE. (37).

Puesto que en Chile no existen fondos específicos para la I+D en EERR, es que se pueden esperar bajas cifras en las investigaciones financiadas por el fondo de CONICYT, las que alcanzan a sólo 37 para 2019, según la investigación(4). Las estrategias generales diseñadas por la UE para incentivar la I+D, resultaron en más de 1000 publicaciones científicas en diversos temas de relevancia para la mejora en el acceso a EERR(1). Para 2017, Francia era considerado un líder en cuanto a la I+D sobre EERR y MMHH, debido a la gran cantidad de proyectos financiados.

Una de las principales limitaciones del estudio es que no fue posible obtener -desde los documentos recolectados ni de las páginas gubernamentales consultadas- la información necesaria para desarrollar completamente cada tema definido, siendo los países latinoamericanos, en su mayoría, aquellos que no están bien representados en la literatura. La falta de esta información puede subestimar la cantidad de políticas sobre enfermedades raras, lo que puede afectar la evaluación del país en cuanto a la calidad de sus estrategias y su implementación.





## CONCLUSIÓN

El adecuado acceso a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras ha sido motivo de lucha para los pacientes en todo el mundo. Se ha observado que, en países europeos de referencia, el acceso a estas prestaciones es mejor que en otras regiones del mundo con menor grado de desarrollo como Latinoamérica.

Con el fin de identificar, evaluar y comparar las estrategias utilizadas en países de mayor y menor desarrollo; se realizó entonces este trabajo, demostrándose que aun cuando la mayoría de los países del estudio cuentan con políticas específicas para EERR y MMHH, la disponibilidad de éstos y el acceso a tratamiento varía entre un país y otro; siendo aquellos con mejores indicadores económicos los que aseguran a los pacientes una mayor protección financiera y disponibilidad.

La promoción de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos constituye una estrategia importante para mejorar el acceso ya que aquellos países que han destinado fondos para ello han favorecido la generación de evidencia; lo que ha conducido al desarrollo de nuevos medicamentos y a la optimización de procesos como la aprobación de venta y diseño de ensayos clínicos.

Se descubrió que la creación de centros expertos en enfermedades raras y sus redes, han favorecido la recolección de datos y, a partir de esto, se ha optimizado la atención al paciente. Por otro lado, los registros oficiales de pacientes y enfermedades constituyen un gran beneficio, en el contexto de que contribuyen a formar un panorama epidemiológico más acercado a la realidad, que a su vez visibiliza que, si bien estas enfermedades son menos prevalentes que otras, aún existen muchos pacientes en el mundo sin poder acceder a tratamiento.

Como muchos autores relatan, las organizaciones defensoras de pacientes fueron los grandes impulsores en la creación e implementación de las políticas para enfermedades raras y son los principales actores al momento de concientizar a la población respecto a esta problemática.

La información reunida en este trabajo no logra exponer un panorama completo respecto a las políticas sanitarias o estrategias sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos en los diez países estudiados, debido a que no fue posible reunir información de la totalidad de ellos en las fuentes obtenidas. A pesar de esto y de acuerdo con lo investigado, se concluye que Alemania y Francia son aquellos países del estudio que cuentan con las políticas más eficientes al momento de garantizar el acceso a MMHH y que, México y Chile, son aquellos que cuentan con la mayor oportunidad de mejora, estableciendo leyes específicas en la materia.



## REFERENCIAS

1. Baran-Kooiker A, Kooiker C, Czech M. Overview of regulatory initiatives in the European Union to stimulate research and accelerate access to orphan drugs and other high medical need products. Vol. 76, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. Polish Pharmaceutical Society; 2019. p. 3–17.
2. Franco P. Orphan drugs: The regulatory environment. Vol. 18, *Drug Discovery Today*. 2013. p. 163–72.
3. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015 Oct 1;1852(10):2329–35.
4. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2021 Dec 5];14(1):1–8. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1261-8>
5. Song P, Tang W, Kokudo N. Rare diseases and orphan drugs in Japan: Developing multiple strategies of regulation and research. Vol. 1, *Expert Opinion on Orphan Drugs*. Informa Healthcare; 2013. p. 681–3.
6. Eurordis-Rare Diseases Europe [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)-[eurordis@eurordis.org](mailto:eurordis@eurordis.org) Rare Diseases Europe WHAT IS AN ORPHAN DRUG? • 450 orphan drugs designated since 2000 • 37 orphan drugs with marketing authorisation since 2000 • 2 million EU citizens potentially benefiting from these drugs MÉDICAMENTOS ORPHELINS • MEDICAMENTOS HUÉRFANOS • MEDICAMENTOS ÓRFÃOS ARZNEIMITTEL FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN • FARMACI ORFANI. 2007 [cited 2022 Feb 8]; Available from: [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)<http://emea.europa.eu>[www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
7. Orphanet: Sobre los medicamentos huérfanos [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUT\\_ORPHANDRUGS](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUT_ORPHANDRUGS)
8. Bouwman ML, Sousa JJS, Pina MET. Regulatory issues for orphan medicines: A review. Vol. 9, *Health Policy and Technology*. Elsevier B.V.; 2020. p. 115–21.
9. Khosla N, Valdez R. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 8];7(4):213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560012/>



10. Mayrides M, Ruiz De Castilla EM, Szelepski S. A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. Vol. 15, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2020.
11. Gasto en Salud - OECD [Internet]. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.oecd.org/centrodemexico/estadisticas/gastoensalud.htm>
12. El Producto Interno Bruto o Producto Interior Bruto (PIB) - OECD [Internet]. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.oecd.org/centrodemexico/estadisticas/pib-espanol.htm>
13. PRISMA\_Spanish.
14. Zamora B, Maignen F, O'neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. [cited 2021 Dec 8]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1078-5>
15. Wilson C. Policies and research funding. In: Orphan drugs: Understanding the rare disease market and its dynamics. Elsevier Ltd; 2013. p. 145–86.
16. Dharsi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. Vol. 12, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2017.
17. Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. Vol. 10, PLoS ONE. Public Library of Science; 2015.
18. Now is the Time: A Strategy for Rare Diseases is a Strategy for all Canadians. 2015;
19. Arnold RJG, Bighash L, Bryón Nieto A, Tannus Branco de Araújo G, Gay-Molina JG, Augustovski F. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: Orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. F1000Res. 2015 Feb 27;4.
20. Art. 224 Bis Ley General de Salud de la Federación Artículo 224 Bis Medicamentos huérfanos: A los medicamentos que estén destinados a la prevención, diagnóstico o trata - Legislación mexicana 2021 [Internet]. [cited 2022 Jan 17]. Available from: [https://leyes-mx.com/ley\\_general\\_de\\_salud/224%20Bis.htm](https://leyes-mx.com/ley_general_de_salud/224%20Bis.htm)
21. Art. 224 Bis 1 Ley General de Salud de la Federación Artículo 224 Bis 1 La Secretaría de Salud implementará las medidas y acciones necesarias a efecto de impulsar y fomenta - Legislación mexicana 2021 [Internet]. [cited 2022 Jan 17]. Available from: [https://leyes-mx.com/ley\\_general\\_de\\_salud/224%20Bis%201.htm](https://leyes-mx.com/ley_general_de_salud/224%20Bis%201.htm)
22. ESTRATEGIA NACIONAL DE SALUD PARA LOS OBJETIVOS SANITARIOS AL 2030 2022.
23. res\_isp\_411\_2015-REGISTRO-DE-DROGAS-HUERFANAS (1).



24. Ley-21292 17-DIC-2020 MINISTERIO DE SALUD - Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. [cited 2022 Feb 28]. Available from: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1153724>
25. PARTICIPANTES DEL PROCESO DE PARTICIPACIÓN CIUDADANA PARA LA ELABORACIÓN DE UNA PROPUESTA DE PLAN NACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS, HUÉRFANAS O POCO FRECUENTES.
26. Zhang H, Zaric GS, Huang T. Optimal Design of a Pharmaceutical Price–Volume Agreement Under Asymmetric Information About Expected Market Size. *Production and Operations Management* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2022 Jan 21];20(3):334–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1937-5956.2011.01219.x>
27. Liu G, Wu EQ, Ahn J, Kamae I, Xie J, Yang H. The Development of Health Technology Assessment in Asia: Current Status and Future Trends. *Value in Health Regional Issues*. 2020 May 1;21:39–44.
28. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Intractable and rare diseases research in Asia. *BioScience Trends*. 2012;6(2):48–51.
29. Información sobre el sistema de subsidio de gastos médicos para pacientes con enfermedades intratables designadas – Centro de información sobre enfermedades intratables [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460#taisho>
30. EBP-Regulación-de-precio-de-medicamentos (1).
31. Cenabast asegura disponibilidad de medicamentos para enfermedades de alto costo enmarcadas en la ley Ricarte Soto - CENABAST [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.cenabast.cl/cenabast-asegura-disponibilidad-de-medicamentos-para-enfermedades-de-alto-costo-enmarcadas-en-la-ley-ricarte-soto/>
32. Ley Ricarte Soto - Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: [https://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-6088.html#recuadros\\_articulo\\_4933\\_1](https://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-6088.html#recuadros_articulo_4933_1)
33. Manuel Belgrano D. "2012-Año de Homenaje al doctor.
34. Rocío Mejía Vázquez QFB Héctor Salgado Schoelly Mtro Francisco Tomás Delgado Cruz Revisó Q, Gabriela Rodríguez Quintino Q, Jorge Nava Olivares D. Medicamentos huérfanos y enfermedades raras Boletín 1-2020 Autores: Revisión de imagen.
35. Publicación F. Decreto 3 APRUEBA REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA. 2010.
36. ¿Qué es un Programa de Uso Compasivo? [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.eurordis.org/es/content/que-es-un-programa-de-uso-compasivo>



37. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, et al. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2021 Nov 23];7. Available from: [/pmc/articles/PMC6997877/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2019.00777)
38. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable & Rare Diseases Research* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 26];5(4):244–54. Available from: [www.irdrjournal.com](http://www.irdrjournal.com)
39. Health Canada’s special access programs: Overview - Canada.ca [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access.html>
40. Resolución-108 EXENTA 24-ENE-2013 MINISTERIO DE SALUD, SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA, INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA - Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1048410>
41. Cabello JF, Pediatra AN. ¿Son las leyes la solución para las enfermedades raras?
42. Pesquisa neonatal - prueba del talón | Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/pesquisaneonatal>
43. Tamiz Neonatal favorece detección, diagnóstico y tratamiento oportunos a enfermedades metabólicas | Sitio Web “Acercando el IMSS al Ciudadano” [Internet]. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201910/459>
44. Sistema de provisión de atención médica para enfermedades intratables: centro de información sobre enfermedades intratables [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5215>
45. informe-final-huerfanas-2018.
46. FRENCH NATIONAL PLAN FOR RARE DISEASES 2018-2022.
47. Centro de Diagnósticos Raros [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.agrenska.se/Sallsynta-diagnoser/centrum-for-sallsynta-diagnoser/>
48. Ministerio J, Salud DE, Protección Y. REPUBLICA DE COLOMBIA. 2018;
49. Conditions générales d’utilisation de BaMaRa | Banque Nationale de Données Maladies Rares [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.bndmr.fr/participer/mode-autonome/cgu/>
50. OSSE | Open Source Registry System for Rare Diseases [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.osse-register.de/en/>
51. Registro de pacientes INTL v.2.0 – AcceSalud [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <http://accesalud.femexer.org/fichas-de-registro/registro-de-pacientes-intl-v-2-0/>



52. Registro de pacientes NAL v.2.0 – AcceSalud [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <http://accesalud.femexer.org/fichas-de-registro/registro-pacientes-nal-v-2/>
53. Decreto 1954 de 2012 - Gestor Normativo - Función Pública [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49446>
54. de Salud M, Protección Y. REPUBLICA DE COLOMBIA. 2018;
55. Acerca de la base de datos de conocimientos - La Junta Nacional de Salud y Bienestar [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/>
56. Texto actualizado | Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-2329-2014-240390/actualizacion>
57. El libro de FECHER – FECHER [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://fecher.cl/index.php/el-libro-de-fecher/>
58. Adaptive pathways | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
59. Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products (MoCA) [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.eurordis.org/content/moca>
60. EURORDIS - La voz de los Pacientes con Enfermedades Raras en Europa [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.eurordis.org/es/project-rare2030>
61. Lista alfabética de grupos de pacientes (excluidos los grupos de miembros de JPA) – Centro de información de enfermedades intratables [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4192>
62. Instituto de Vidas Raras [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://vidasraras.org.br/sitewp/#quemsomos>
63. enfermedades raras [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: [https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/maladies-rares\\_en.html](https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/maladies-rares_en.html)
64. Alliance Maladies Rares - Nos combats [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.alliance-maladies-rares.org/nos-combats/>
65. Historia - ACHSE eV | asociación registrada AXIS [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: [https://www.achse-online.de/de/die\\_achse/geschichte.php](https://www.achse-online.de/de/die_achse/geschichte.php)
66. Asociación Sueca de Enfermedades Raras - NORD (Organización Nacional de Enfermedades Raras) [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://rarediseases.org/organizations/swedish-association-of-rare-disorders/>





67. Acerca de CORD | Organización Canadiense de Enfermedades Raras [Internet]. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.raredisorders.ca/about-cord/>
68. EUCERD issues five distinct sets of Recommendations during its three-year mandate [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.eurordis.org/content/eucerd-issues-five-distinct-sets-recommendations-during-its-three-year-mandate>
69. Vision & Goals [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://irdirc.org/about-us/vision-goals/>
70. About ICORD [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <http://icord.es/main-menu#more-1458>
71. ICORD | International Collaboration on Rare Diseases and Orphan Drugs [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <http://icord.es/>
72. ERCAL - ERCAL [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <http://ercal.icord.es/>
73. Orphanet: Sobre Orphanet [Internet]. [cited 2022 Feb 28]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanet.php?lng=ES](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=ES)
74. Weerasooriya SU. The impact of orphan drug policies in treating rare diseases. *Health Information and Libraries Journal*. 2019 Jun 1;36(2):179–84.
75. Chan AYL, Chan VKY, Olsson S, Fan M, Jit M, Gong M, et al. Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review With Content Analysis. *Value in Health*. 2020 Dec 1;23(12):1580–91.
76. İNCE Ö, GÜRE MDP. Evaluation of rare diseases policy performance of oecd countries using mcdm methods. *Health Policy and Technology*. 2021 Sep 1;10(3).
77. Bourdoncle M, Juillard-Condat B, Taboulet F. Patient access to orphan drugs in France. 2019 [cited 2021 Nov 23]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1026-4>
78. Detiček A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value in Health*. 2018 May 1;21(5):553–60.
79. Rawson NSB. Alignment of health technology assessments and price negotiations for new drugs for rare disorders in Canada: Does it lead to improved patient access? *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2021 Jul 19];27(1):e48–64. Available from: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/658/620>
80. Screening neonatal [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.eurordis.org/es/content/screening-neonatal>
81. Wilson JMG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE.
82. ¿Qué es Real World Evidence y Big Data? | Sanofi [Internet]. [cited 2022 Feb 21]. Available from: <https://campussanofi.es/e-professionals/noticias/que-es-real-world-evidence-y-big-data/>
83. Washout period | definition of washout period by Medical dictionary [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/washout+period>



84. TIPOS DE ESTUDIOS – Revista Chilena de Anestesia [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://revistachilenadeanestesia.cl/tipos-de-estudios/>
85. ¿Qué es el backcasting? Socios de backcast [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.backcastpartners.com/what-is-backcasting/>