

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



Por **María Teresa Manzoldo**

**Farmacéutica (UBA)**  
**Auxiliar de Justicia. COF y BCF (UBA)**  
**Especialista en Farmacia Legal.**  
**Universidad de Bari (Italia) y**  
**Asociación Argentina de Farmacia**  
**y Bioquímica Legal**  
**Magíster en Farmacopolíticas**  
**(Universidad ISALUD)**

**Director de Tesis:**  
**Dr. Manuel Limeres (Universidad Isalud)**

**Comité Evaluador:**  
**Mag. Sonia Tarragona (Universidad Isalud)**  
**Mag. Alejandro Sonis (Universidad Isalud)**  
**Dr. Carlos Baratti (FFyB-UBA)**

La versión completa de este trabajo se encuentra disponible en el Centro de Documentación de la Universidad Isalud. Parte de este trabajo fue presentado por la autora como resultado de la investigación financiada por la Comisión Nacional Salud Investiga. Beca Carrillo Oñativía. Beca individual de iniciación en salud pública, año 2013

## 1 Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen más de 6.000 condiciones clínicas de baja prevalencia de las cuales el 80% son de origen genético, afectando prioritariamente a la población pediátrica. En su mayoría son enfermedades graves, amenazantes de la vida, crónicamente debilitantes e invalidantes causando importante sufrimiento para los pacientes y su entorno familiar. Los trastornos más frecuentes asociados a estas enfermedades son el déficit motor en el 44% de los casos, trastornos estéticos y funcionales en el 37% y dolores crónicos en el 22% de los pacientes. Estas enfermedades producen un impacto creciente en la salud pública y en la demanda de recursos sanitarios pues requieren de abordajes multidisciplinares tanto sanitarios, como socio-sanitarios, sociales y educativos.

En la Argentina, la prevalencia en la población de estas enfermedades es igual o inferior a 1 en 2.000 personas, referida a la situación epidemiológica nacional y han sido denominadas como Enfermedades Poco Frecuentes (EPF)(Ley 26.689/2011). Simultáneamente en la práctica médico-asistencial, se observan enfermedades que si bien son frecuentes, es decir tienen alta prevalencia, presentan un nivel de gravedad para el cual no siempre existen recursos disponibles, conocidas como Enfermedades Serias (ES) (Disp ANMAT 4622/12). Las ES según nuestra legislación, comprenden a enfermedades crónicas, caracterizadas por ser debilitantes, enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existen tratamientos

disponibles efectivos. También se categorizan dentro de ES a la aparición de una resistencia ampliada (refractoriedad) con los agentes actualmente disponibles durante el tratamiento de una enfermedad.

La falta de acceso de la población a medicamentos eficaces, seguros y efectivos destinados al diagnóstico, prevención y/o tratamiento de EPF y/o ES puede considerarse dentro del concepto de **orfandad terapéutica**. En nuestro país, en julio de 2011 se promulgaron dos leyes de interés para este problema: la Ley 26.689 para el cuidado de las personas con EPF y la Ley 26.688 la cual declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacuna y productos médicos entendiendo los mismos como bienes sociales.

Hasta entonces, organizaciones de la sociedad civil (ONG), integradas por padres o familiares de pacientes hacían sentir su voz en busca de soluciones. Entre ellas la Fundación Geiser, Red de Amor y otras agrupadas en la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), se organizaron a fin de difundir información, concientizar a la población y luchar por que se investiguen estas enfermedades y se alcance una política de salud específica.

Finalmente el 7 de agosto de 2012 y bajo el régimen de “condiciones especiales”, y dentro del marco de las Ley Nacional 26.689 los medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades conocidas como poco frecuentes o serias pueden ser inscriptas en el Registro de Especialidades Medicinales de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. La decisión tomada por el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) a través de la ANMAT, entró a regir a partir de la publicación de la Disposición 4622/12 en el Boletín Oficial. Esta Disposición es parte e instrumenta una política pública y provee de un marco regulatorio al registro de medicamentos para EPF y para ES en la Argentina.

Existen condiciones que favorecen el desarrollo de una política sanitaria, un Ministerio de Ciencia y Técnica que apoya la investigación y desarrollo; tecnologías y recursos humanos desarrollados; escenarios bien institucionalizados para el intercambio político y un actor clave en este caso la industria farmacéutica, investigadora y desarrolladora de estos medicamentos, que tiene horizontes temporales de largo plazo. Conocer, determinar cuáles son las EPF y las ES en nuestro país, su incidencia y prevalencia, es una tarea que ha quedado bajo el ala del MSAL como autoridad de aplicación. El desarrollo, registro y comercialización de medicamentos para estas enfermedades debe llevar requisitos que tanto labora-

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

En el mundo, por primera vez y representando a unos 60 millones de personas que padecen enfermedades raras (ER) en Europa y América del Norte, la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) la Organización Nacional para las Enfermedades Raras de los Estados Unidos de América (NORD) y la Organización de Canadá para las Enfermedades Raras (CORD) han publicado una declaración conjunta sobre los principios comunes respecto a los Registros de Pacientes con ER. En 10 puntos clave reconocen que los registros constituyen los instrumentos claves para aumentar el conocimiento de las ER, financiar la investigación clínica fundamental y epidemiológica y la vigilancia post comercialización de estos medicamentos. Estas asociaciones de pacientes establecieron en sus objetivos el mejorar la calidad de vida de las personas con ER, mediante la defensa de sus derechos a nivel del territorio al cual pertenecen y colaborando con la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos. EURORDIS tiene programas de formación y recursos diseñados para fortalecer la capacidad de sus representantes de pacientes a participar en ensayos clínicos e implicarse en el desarrollo de medicamentos y los procesos regulatorios en Europa.

Países de la Comunidad Europea (CE), han reducido esfuerzos y dan eficiencia al sistema a través de la implementación de centros dedicados a patologías específicas. Sobre esta base de conocimiento la Agencia Europea del Medicamento, EMA ha generado un interés comercial por el desarrollo en la industria farmacéutica, otorgando simultáneamente el registro de nuevos productos en los 27 países que integran la comunidad y la exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo.

## 2. Marco teórico

En los últimos 31 años, países desarrollados, generaron un marco normativo e instrumentaron mecanismos para alentar a las empresas a desarrollar medicamentos para tratar ER y desatendidas denominándolas como “enfermedades huérfanas”. Estados Unidos (EEUU) inició este proceso en 1983, Japón en 1985, Australia en 1997 y la CE en el año 2000 (Lavandeira, 2002).

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

Para Japón el número es 50.000 y para Australia 2.000 (, cifras que se refieren a los tamaños de población de esos países variando entonces entre 1 a 8 cada 10.000 habitantes. La CE, define a la enfermedad huérfana como aquella cuya frecuencia es menor a 5 cada 10.000 habitantes y además éstas deben conllevar peligro de muerte o de invalidez crónica al paciente. La OMS, propone una frecuencia de menos de 6,5 a 10 en 10.000.

Simultáneamente, EEUU generó en estos años, registros de enfermedades huérfanas, registros de drogas huérfanas y estableció estímulos o incentivos para el desarrollo de estos medicamentos que en general adopta tres formas:

- Como créditos fiscales y ayudas de investigación,
- Simplificando el proceso de registro y autorización,
- Otorgando la comercialización y exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo(Lavandeira, 2002; Haffner, 2002, Soane Vazquez et al, 2008)

La OMS por su parte y con el fin de colaborar con autoridades de países emergentes a mejorar el acceso a estos medicamentos y potenciar las políticas relacionadas<sup>6</sup>, publicó un trabajo en el cual los autores refieren que:

*“A nuestro juicio la OMS debería incluir explícitamente los medicamentos huérfanos en su esfera normativa, confeccionando una Lista Modelo de Medicamentos Huérfanos como complemento de la Lista de Medicamentos Esenciales”.*

Los primeros antecedentes en la Argentina a nivel normativo lo constituyen el sistema de protección integral a discapacitados, las normativas para la detección precoz de enfermedades como la fenilcetonuria, la fibrosis quística y el hipotiroidismo congénito. Se suma, la Disposición ANMAT 840/95 relativa al uso compasivo de medicamentos. La misma establece que los medicamentos que no se elaboran en el país pero que están aprobados en otras regiones, se pueden importar mediante solicitud especial ante la ANMAT. Posteriormente, algunas provincias tomaron la iniciativa. La provincia de Buenos Aires en diciembre del 2010 aprobó la Ley 14.239 que crea un centro destinado a obtener, almacenar información científica y sistematizar material sobre ER. En junio de 2011, la provincia

de Chaco aprobó una ley por la cual se establece un Programa de Prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de enfermedades huérfanas y creó el registro de enfermedades huérfanas. Finalmente el 29 de junio de 2011 es sancionada por el Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina la Ley 26.689 por la cual se promueve el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes, con el objeto de mejorar la calidad de vida de ellas y sus familias e invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherirse a esta Ley. Es promulgada de hecho el 20 de Julio de 2011.

La Ley 26.689 determina que se consideran dentro de este grupo a las personas cuya enfermedad tiene una prevalencia en la población igual o inferior a uno en dos mil (1 en 2 mil) conforme a la situación epidemiológica nacional. Establece al MSAL como autoridad de aplicación de la misma y los gastos que demanden su aplicación serán satisfechos a través de partidas que a tal efecto destine anualmente el Presupuesto General de la Administración Pública para el Ministerio de Salud de la Nación.

El MSAL, deberá crear dentro de su ámbito, un organismo especializado en EPF, multidisciplinario, que coordine con las autoridades sanitarias jurisdiccionales la implementación de las políticas, las estrategias y las acciones. Deberá además, propiciar la participación de las asociaciones de personas con EPF y sus familiares, elaborar un listado de estas enfermedades según la prevalencia en nuestro país el que será ratificado o modificado una vez al año. También, deberá propiciar la realización de los estudios epidemiológicos además de incluir el seguimiento en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

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

El Ministerio de Salud debe promover estrategias y acciones de detección de EPF en las consultas de seguimiento y de

atención por otros problemas de salud estableciendo claramente la importancia del incremento de los criterios de sospecha del diagnóstico y beneficiando a los usuarios del sistema de salud. La Ley establece además, el fortalecimiento y coordinación técnico y financiero de los programas de pesquisa neonatal y detección de enfermedades congénitas en el marco de las leyes 23.413 y 26.279 en coordinación con las autoridades sanitarias provinciales.

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

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

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

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

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

desarrollo de tecnologías en coordinación con el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación y finalmente:

*“Promover el desarrollo y la producción de medicamentos y productos médicos destinados a la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y recuperación de las personas con enfermedades poco frecuentes”.*

Simultáneamente el 29 de junio de 2011 el Senado y la Cámara de Diputados de la Nación sancionaron la Ley 26.688 la cual es promulgada de hecho el 29 de julio de 2011. A través de esta ley se declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacuna y productos médicos entendiendo los mismos como bienes sociales. Establece además al Ministerio de Salud como autoridad de aplicación de esta ley cuyo objeto es promover la accesibilidad de medicamentos, vacunas y productos médicos y propiciar el desarrollo científico y tecnológico a través de los laboratorios de producción pública.

Define claramente a laboratorios de producción pública como aquellos laboratorios del Estado nacional, provincial, municipal, y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, también a los laboratorios de las fuerzas armadas y de las instituciones universitarias de gestión estatal. Establece en el artículo 9no. que la ANMAT en su carácter de autoridad de contralor y habilitación exigirá a los laboratorios de producción pública el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y control. Fija esta ley sus objetivos y establece entre otros *“promover la investigación, desarrollo y producción de medicamentos huérfanos”.*

A partir de estas 2 leyes se dan en la Argentina los primeros pasos para un escenario regulado para el tratamiento de estas enfermedades. Con fecha 7 de agosto de 2012 y por Disposición 4622/12 publicada en el Boletín Oficial el 10 de agosto de 2012, conforme al régimen de “bajo condiciones especiales”, los medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades conocidas como poco frecuentes o serias podrán ser inscriptas en el Registro de Especialidades Medicinales de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estableciendo mediante la misma un mecanismo de regulación, fiscalización y control e incluyendo de esta manera a enfermedades de mayor prevalencia pero caracterizadas como desatendidas.

Esta disposición afecta dentro de la sociedad civil al enfermo y a su entorno inmediato que a futuro podrían contar con un tratamiento específico, y pretende beneficiar a la socie-

dad misma por las implicancias de estas enfermedades, sus costos y el uso inadecuado de los recursos disponibles. Las obras sociales u organizaciones del seguro de salud privada y estatal podrían disponer de tratamientos específicos o protocolizados para estas enfermedades. Esta Disposición 4622/12 es parte de, e instrumenta una política pública y provee un procedimiento o marco legal para la iniciativa privada ó pública. Establecido el marco legal y sobre la base de que los costos para investigar y poner el medicamento específico a disposición del paciente no son económicamente recuperables por la industria farmacéutica, se plantea la dificultad de conocer y establecer cuáles son los incentivos y/o los mecanismos de promoción y fomento que permitan la investigación y desarrollo de los mismos.

### 3. Metodología y desarrollo

El presente trabajo fue realizado a partir de un diseño cualitativo, descriptivo y exploratorio. Sus principales objetivos han sido:

- Definir el marco de interés para el desarrollo, investigación, registro y elaboración de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de EPF y ES.
- Establecer y comparar cómo resolvieron otros países en el mundo, el desarrollo de medicamentos para EPF y ES.
- Conocer la posición de los diferentes actores del sector.
- Analizar la factibilidad de nuclear física y/o virtualmente a los enfermos a través de centros de investigación especializados y dedicados a patologías específicas.
- Establecer cuáles serían las líneas de acción para el desarrollo de estos medicamentos.

La información utilizada ha sido recopilada a partir de visitas y entrevistas realizadas en Universidad Isalud. Organismos de la Administración Pública. Fundación Geiser. Fundación Mundo Sano. Centro de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein (Conicet – Fundación Cassará) y otras organizaciones de la Sociedad Civil. Cámaras y laboratorios de especialidades medicinales. Nobeltri, investigaciones clínicas. Universidad Austral. Las entrevistas a informantes clave, referentes y actores; industria farmacéutica privada radicada en Argentina fueron guiadas por el siguiente cuestionario (ver abajo). Los referentes entrevistados incluyeron expertos de la industria farmacéutica agrupada en las tres cámaras principales: Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA) y la Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA). Se excluyeron los laboratorios agrupados en otras cámaras (productores de medicamentos de Venta Libre, ge-

néricos y de uso hospitalario) entendiendo la diferencia de interés, experiencia, conocimiento del tema de investigación y a efectos de minimizar el sesgo de selección. Se excluyeron a los laboratorios de producción pública de medicamentos. En este caso y conforme a las categorías enunciadas de la variable si bien las enunciadas aplican para laboratorios de producción pública, en este caso debería agregarse una quinta categoría referente a Régimen de Promociones y Beneficios en la Carrera Administrativa en el Estado, categoría que no se desarrollará en este estudio. Respecto al sesgo de confusión y sesgo de clasificación o información se considera evitable a través de los cuestionarios diseñados para las entrevistas.

- ¿Existen políticas en la Argentina de promoción de I+D para enfermedades y medicamentos caracterizados por su orfandad?
- ¿Conoce si hay un plan de desarrollo de medicamentos para enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias en la Argentina?
- ¿Considera suficiente la legislación nacional con respecto a enfermedades poco frecuentes y enfermedades serias? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?
- ¿Considera suficiente la legislación nacional relativa a medicamentos caracterizados por su orfandad? En caso de respuesta negativa ¿qué propone usted?
- ¿Se toma en cuenta los antecedentes internacionales para la elaboración de la normativa nacional en materia de ER y medicamentos caracterizados por su orfandad?
- Respecto a los incentivos señale cuál de los descriptos lo considera relevante para la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad:

#### **Económicos:**

a) créditos fiscales; b) ayudas de investigación.

#### **Regulatorios:**

a) simplificación del proceso de registro y autorización.

#### **Operativos:**

a) nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas; b) generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos; c) implementación de plataformas virtuales de información y capacitación; d) generación de guías / protocolos de tratamiento y seguimiento.

#### **Comerciales:**

a) exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo; b) compras públicas; c) registro simultaneo en los países que integran el MERCOSUR. Enuncie otros que considere de relevancia o interés.

¿Considera de interés para la industria privada Argentina la investigación, el desarrollo y la producción de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad que implique el reconocimiento registral y libre comercialización en los países integrantes del MERCOSUR partiendo de la premisa de la ampliación del mercado comercial?

- ¿Existe en la Argentina un listado de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades graves?
- ¿Conoce si se ha realizado en la Argentina un relevamiento epidemiológico sobre estas enfermedades?
- ¿Qué opina respecto a la especialización de centros para el nucleamiento de enfermos con patologías poco frecuentes o serias?
- ¿Se aplican las guías de Buenas Prácticas Clínicas en el tratamiento y seguimiento de enfermedades poco frecuentes y graves?
- ¿Considera suficientes las guías y protocolos existentes para el seguimiento y tratamiento de estas patologías?
- ¿Existen centros especializados de información sobre el uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre al personal del equipo de salud?

- ¿Se incluye el concepto de orfandad en la formación de grado?
- ¿Se incluye el concepto de orfandad en la formación de post grado?
- ¿Se imparte formación continua en el equipo de salud respecto a enfermedades y medicamentos huérfanos?
- ¿Está de acuerdo con la generación de un listado de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de manera similar al listado de medicamentos esenciales?
- A partir de la disposición de registro Bajo Condiciones Especiales ¿conoce si hay en proceso de registro medicamentos bajo esta categoría?
- ¿Se encuentran disponibles medicamentos huérfanos de producción local?
- ¿Es posible importarlos de manera expeditiva?
- ¿Los servicios de salud cubren los costos de los tratamientos?
- ¿Cómo participan las organizaciones civiles que agrupan a enfermos y familiares de enfermos con estas patologías?
- ¿Existen centros especializados de información sobre el

**Cuadro 1**

### Tabla comparativa de países que han implementado una política para medicamentos huérfanos

	Argentina	Colombia	Perú	Chile	Ecuador	Estados Unidos	Japón	Australia	Unión Europea
<b>Marco Legal (año)</b>	Ley para el cuidado de las personas con enfermedades poco frecuentes (2011) Disposición de registro bajo condiciones especiales (2012)	Ley 1392 para enfermedades Huérfanas (2010) Ley 1438 (2011)	Ley para la atención integral de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas (2011)	Regla de salvamento en el Plan Auge (2012)	Ley Orgánica reformativa a la Ley Orgánica de Salud, Ley 67 (2012)	Les de Medicamentos Huérfanos (1983)	Enmiendas a la Ley de Asuntos Farmacéuticos (1993)	Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos (1998)	Reglamento 141/2000 (2000)
<b>Autoridad regulatoria</b>	MSAL Anmat	MPS/CRES	MSAL	ISP	MSP	FDA/OOPD	MHLW/PMDA	TGA	EMA
<b>Alcance</b>	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos Dispositivos médicos Alimentos	Medicamentos Dispositivos médicos	Medicamentos	Medicamentos
<b>Naturaleza de la enfermedad</b>	Rara Seria	Raras Ultra raras Olvidadas	Rara Huérfana	Rara Huérfana Seria	Rara Huérfana	Rara*	Rara y seria sin tratamiento alternativo	Rara*	Amenazante para la vida o crónicamente debilitante sin tratamiento alternativo
<b>Prevalencia (igual o inferior a)</b>	1:2.000	1:5.000	No establecida	No establecida	1:10.000 para raras 1:50.000 para ultra raras	67:100.000	4:10.000	11:100.000	1:2.000
<b>Incentivos regulatorios</b>	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
<b>Incentivos económicos</b>	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
<b>Incentivos comerciales</b>	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si

\*La mayoría de los medicamentos huérfanos en los Estados Unidos y en Australia son para enfermedades serias y amenazantes de vida aunque esto no se requiera por ley.

Fuente: Elaboración propia en base a normativas y portal de Orphanet

Cuadro 2

## Incentivos: Comparación de las políticas de cuatro países pioneros

		Estados Unidos	Japón	Australia	Unión Europea
Incentivos regulatorios	Procedimiento Acelerado de Autorización	Si	Si	Si*	No
	Asistencia Protocolar/Asoramiento	Si	Si	Si Aplica a todo medicamento	Si
Incentivos económicos	Céditos Impositivos	Si %0% para estudios clínicos	Si Créditos impositivos : 6% para cualquier tipo de estudio y limitado al 10% del total de la carga impositiva de la corporación	No	Si Administrado por cada estado miembro
	Grants	Si Estudios clínicos. Aplica tanto a entidades públicas (academia) o a compañías farmacéuticas	Si Hasta 50% de costos directos para estudios clínicos y no clínicos. Sólo para compañías farmacéuticas**	No	No
	Excepciones arancelarias	Si "Fee waivers"	No	Si Exenciones arancelarias: para la presentación y evaluación del registro. Sin tarifa de inscripción anual.	Si Exenciones arancelarias: para la pre autorización (100%), la autorización (50%) y en la post autorización (50%)
Incentivos comerciales	Exclusividad en el mercado	7 años***	10 años Para nuevas entidades químicas	5 años Como otros fármacos	Si Procedimiento centralizado
	Registro simultáneo en los países	No	No	No	Si Procedimiento centralizado Procedimiento descentralizado Reconocimiento mutuo

\*Uno de los propósitos más importantes del programa es la posibilidad de hacer disponibles los medicamentos para tratar la lepra y el tracoma que afectan a los aborígenes.

\*\*Los sponsors deben devolver un porcentaje negociado de las ventas solo cuando recibieron "grants" para cubrir los gastos del programa.

\*\*\*Puede reducirse por incapacidad para el suministro

Fuente: Elaboración propia en base a normativas y portal de Orphanet.

uso de medicamentos para enfermedades caracterizadas por su orfandad de acceso libre a los enfermos y su entorno inmediato?

- ¿Considera importante el empoderamiento de los pacientes para el avance de una política pública sobre ER desatendidas y sus tratamientos?
- Quien considera que debe investigar sobre medicamentos caracterizados por su orfandad?
- Quien considera que debe desarrollar los medicamentos caracterizados por su orfandad?
- Quien considera que debe producir medicamentos caracterizados por su orfandad?

## 4. Resultados

Se realizó una búsqueda, lectura y comparación de la legislación de diferentes países. Respecto al desarrollo de medicamentos para EPF, el marco normativo más consolidado lo ofrecen las legislaciones norteamericana y europea. Los EEUU y la Unión Europea abarcan cerca de las tres cuartas partes de la investigación y desarrollo de medicamentos y productos biológicos y poseen las dos terceras partes del mercado farmacéutico mundial (Milne C et al, 2001).

El **cuadro 1** resume características de las legislaciones de diferentes países y muestra que países generaron incentivos para el desarrollo de medicamentos huérfanos. El **cuadro 2**

resume tipo y características de los incentivos desarrollados por 4 países pioneros.

Un estudio comparativo referente a la revisión de solicitudes de autorización de medicamentos que involucra nuevos productos terapéuticos demostró mayor celeridad por la FDA (90 a 100 días) respecto de la EMA. La mayoría se aprobaron después de un solo ciclo de revisión regulatoria y antes que en otra parte del mundo (Downing NS et al, 2012). Sin embargo la EMA aprobó mayor cantidad de medicamentos huérfanos (28%) en comparación con la FDA (16,9%) en el periodo 2001 al 2010.

El reporte del año fiscal 2012 publicado por la FDA (octubre de 2011 al 30 de septiembre de 2012) informa 35 nuevas medicinas que incluyen un medicamento para el tratamiento de una forma de fibrosis quística, el primer producto obtenido a partir de sangre de cordón umbilical humano, los primeros medicamentos para el tratamiento del carcinoma avanzado de células basales y de la mielofibrosis; y el primer medio de contraste para la detección de placas amiloides en el cerebro asociadas a la enfermedad de Alzheimer. Posteriormente, la FDA basada en resultados de ensayos clínicos de fase II realizados en 440 pacientes autorizó una medicina para tratar una enfermedad seria, la tuberculosis multirresistente.

La FDA fortalece la comunicación con las compañías farmacéuticas y aprueba medicamentos para satisfacer necesidades médicas no cubiertas utilizando programas flexibles de

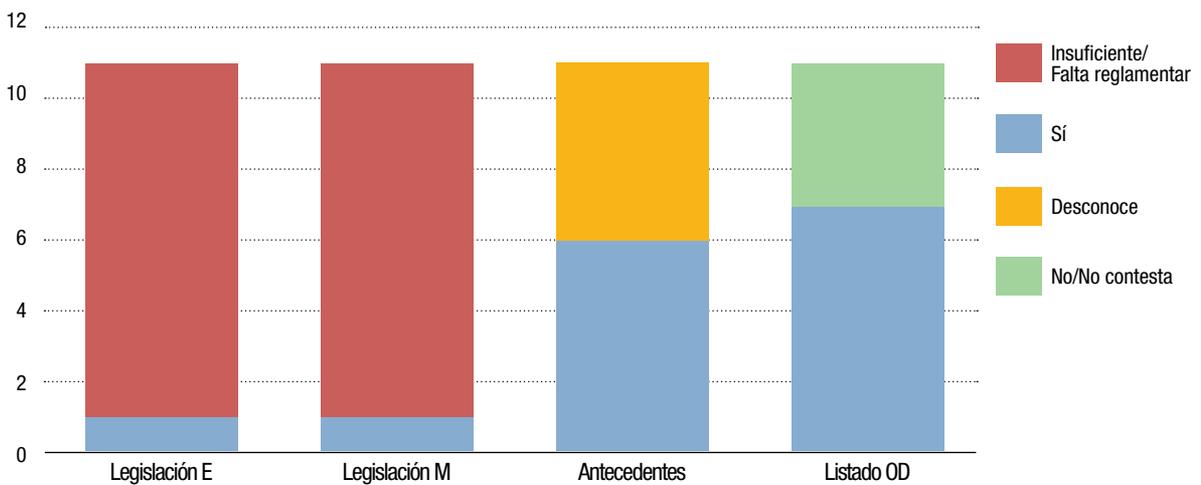
desarrollo clínico para determinar seguridad y eficacia, particularmente en la aprobación de medicamentos para ER. Un tercio (USDA, 2014) de las nuevas entidades moleculares aprobadas en los últimos cinco años han sido medicamentos para el tratamiento de ER.

Los programas agilizan la revisión regulatoria de medicamentos mediante la vía rápida, **fast track**, revisión prioritaria o aprobación acelerada. La revisión prioritaria se otorga a medicamentos que ofrecen la posibilidad de lograr importantes avances en el tratamiento de una enfermedad, o que permiten implementar un tratamiento cuando no existe una alternativa terapéutica adecuada. La aprobación acelerada se otorga condicionada a que los patrocinadores realicen ensayos

clínicos post-comercialización para comprobar el beneficio clínico esperado. Si los ensayos clínicos no lo demuestran, la aprobación es revocada. Más de 80 nuevos productos han sido aprobados aplicando aprobación acelerada desde que se estableció el programa, incluyendo 29 medicamentos para el tratamiento del cáncer, 32 para el tratamiento del VIH, y 20 para el tratamiento de otras enfermedades tales como: hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Fabry y anemia transfusión-dependiente. Dos de las 35 nuevas entidades moleculares aprobadas en el 2012 recibieron el tratamiento de Aprobación Acelerada y 9 de las aprobadas fueron para el tratamiento de ER (USDA, 2014).

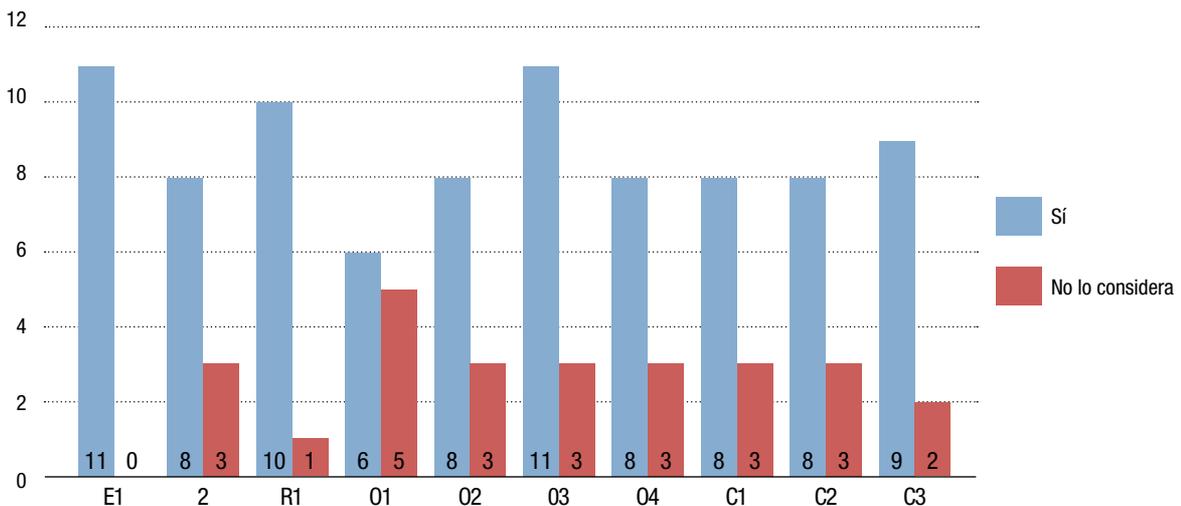
Durante la investigación, se realizaron catorce entrevistas.

**Gráfico 1**  
**Opinión de los entrevistados sobre legislación en la Argentina**



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

**Gráfico 2**  
**Opinión de los entrevistados sobre Incentivos**



Referencias: E1: créditos fiscales; E2: Ayudas de investigación; R1: simplificación del proceso de registro y autorización; O1: Nucleamiento físico y/o virtual de los pacientes en centros especializados en patologías específicas; O2: generación de plataformas virtuales de información y entrenamiento en el uso de estos medicamentos; O3: implementación de plataformas virtuales de información y capacitación; O4: generación de guías/protocolos de tratamiento y seguimiento; C1: exclusividad por un lapso de tiempo en el mercado; C2: Compras públicas; C3: Registro simultáneo en los países del Mercosur.

Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

Doce entrevistados completaron el cuestionario, dos de ellos lo hicieron conjuntamente por tal motivo se consideró como 1 resultado. Siete de los referentes realizan simultáneamente tareas de docencia a nivel académico. Los gráficos se realizaron conforme los 11 cuestionarios.

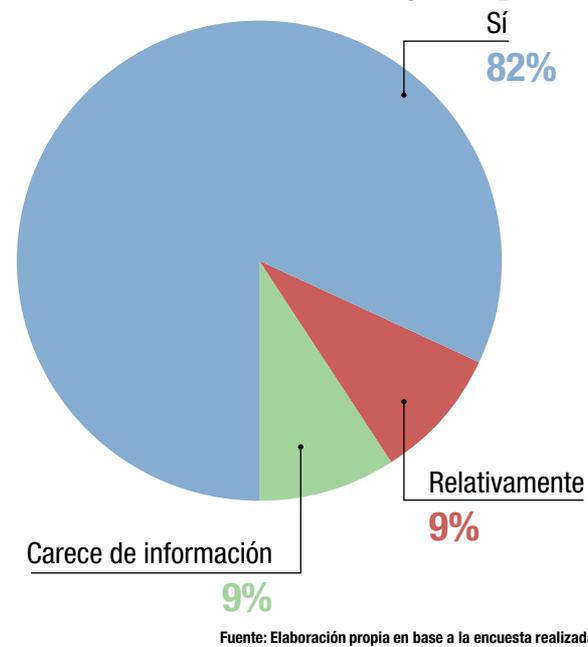
Los entrevistados son todos referentes en los aspectos y áreas vinculantes al tema de investigación con lo cual si bien no se cumplió con el número de las entrevistas y cuestionarios previstos en el diseño del proyecto puede inferirse que la información recolectada es pertinente y calificada. A modo de detalle, uno de los entrevistados manifestó:

*“Son escasos los expertos en esta materia en el país y no pienso que una opinión mayoritaria sea necesariamente la más acertada (en los últimos 4 mundiales de orphans solo me he cruzado con tres argentinos. Mi recomendación es que las conclusiones de la encuesta se ponderen en los antecedentes del encuestado”.*

El 91% de los entrevistados manifiesta legislación insuficiente o sin reglamentar tanto para enfermedades huérfanas (Legislación E) como para medicamentos huérfanos (Legislación M). Se debe agregar el reclamo expresado por la presidente de FADEPOF a través de entrevista personal, respecto a la necesidad de reglamentar la ley vigente, voz no representada en el **gráfico 1** a continuación. La mayoría de los entrevistados entienden que al momento de generar las normas se toma en cuenta los antecedentes internacionales (Antecedentes) y están de acuerdo con la generación de un listado de medicamentos para enfermedades caracterizados por su orfandad (Listado OD) de manera similar al listado de medicamentos esenciales.

En cuanto a los incentivos, el **gráfico 2** muestra la coincidencia de las partes en la necesidad de desarrollar incentivos en el marco de una política pública. Particularmente 100% de los encuestados coincide con el crédito fiscal como incentivo (E1); 90% de los encuestados que representan el 100% de los pertenecientes a empresas farmacéuticas suma la simplificación del proceso de registro y autorización (R1); 82% agrega el registro simultáneo en países del Mercosur (C3) aunque 9% lo define insuficiente y propone extender a países de América Latina y el Caribe. El 72% suma como relevante otros incentivos económicos y comerciales tales como las ayudas de investigación, las compras públicas y la exclusividad por un lapso de tiempo en el mercado y consideran necesarias el desarrollo de las variables operativas (O2, O3, O4 en el gráfico) para una adecuada instrumentación de una política pública. Con respecto al nucleamiento de enfermos en centros especializados (O1) las respuestas fueron muy variables. Algunos

**Gráfico 3**  
**Formación continua en equipo de salud respecto a enfermedades y medicamentos huérfanos: ¿se imparte?**



desconocen los resultados de esa estrategia aunque la encuentran dificultosa por la dispersión geográfica y falta de acceso de muchos a mecanismos de comunicación como internet, telefonía inteligente además de la necesidad de cooperación de los médicos intervinientes para que deriven sus pacientes a esos centros. Otro referente considera necesario realizar el análisis específico por enfermedad y menciona al Hospital Fatale Chabén para el caso de Chagas como un muy buen ejemplo de esto.

Un tercer grupo está de acuerdo con esta iniciativa que entiende sería eficiente y una manera de manejar inteligentemente los recursos económicos y ofrecer a los pacientes gente capacitada en ese tema.

La investigación buscó determinar (**gráfico 3**) si los laboratorios de producción pública (PP), la Industria farmacéutica privada (IFP) o ambos asociados (PP+IFP) debían investigar, desarrollar y producir estos medicamentos caracterizados por su orfandad. La mayoría de los entrevistados considera que la IFP ó la IFP asociada a laboratorios de PP deben ocuparse de esto. En tal sentido uno de los referentes manifiesta “Todos deberían poder hacerlo, pero en estas cuestiones donde hay tanto impacto social con menos rédito económico, creo que el estado debería impulsarlo con una política de unión entre lo público y lo privado, manteniendo nivel de producción, de investigación y los menores costos posibles. No creo que deba ser un patrimonio de producción pública o privada,

creo que tiene que haber una interrelación entre lo público y lo privado para lograr mejores estándares”.

Respecto al empoderamiento el 82% de los entrevistados lo considera importante para el avance de políticas públicas sobre ER, desatendidas y sus tratamientos, ver **Gráfico 4**.

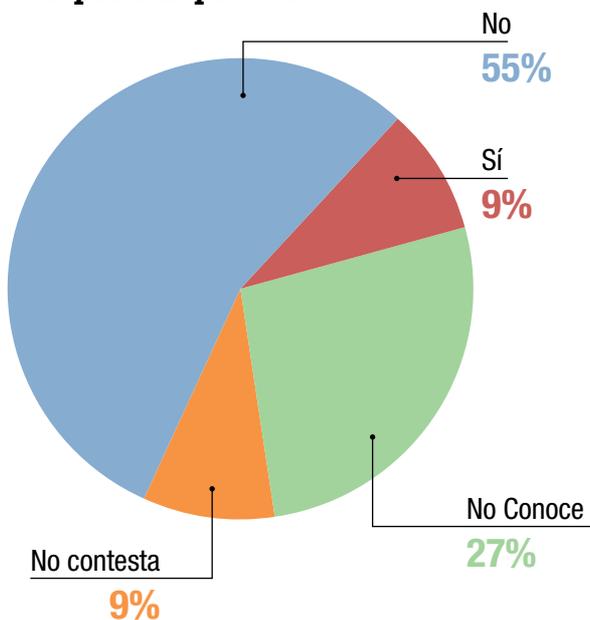
Uno de los problemas observados es la falta de formación continua en el equipo de salud con respecto a enfermedades huérfanas y medicamentos huérfanos. El 55 % de los entrevistados afirman que no se imparte y el 27% lo desconoce; ver **gráfico 5**.

Para el caso de las enfermedades desatendidas, ES según nuestra legislación, los gobiernos constituyen la principal fuente de financiamiento en el mundo.

Una herramienta de información, es la encuesta G-FINDER que identifica tendencias y patrones de los datos globales obtenidos y permite a los proveedores mundiales de fondos tomar decisiones importantes de inversión. La encuesta cubre las siguientes áreas:

- 31 enfermedades desatendidas.
- 134 productos para dichas enfermedades, entre los que se encuentran medicinas, vacunas, diagnósticos, microbicidas y productos para control de vectores.
- Tecnologías de plataforma (tales como adyuvantes, tecnologías de entrega, plataformas de diagnóstico)
- Todo tipo de I+D relacionada con productos farmacéuticos, incluyendo la investigación básica, descubrimiento y desa-

**Gráfico 4**  
**Empoderamiento de los pacientes:**  
**¿es importante para el avance de**  
**una política pública**



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

rollo preclínico, desarrollo clínico, estudios de Fase 4 y fármaco-vigilancia y estudios epidemiológicos de preparación para ensayos clínicos.

La sexta edición de la encuesta “Investigación y Desarrollo de las enfermedades desatendidas: La brecha de los público” publicada en diciembre de 2013 encuentra que el aumento del financiamiento público de EEUU, Canadá y Alemania ha enmascarado la caída de la inversión de los gobiernos de los países de altos ingresos restantes (la inversión total de este grupo se redujo en 20 % en los últimos años). “Teniendo en cuenta que el sector público sigue desempeñando un papel clave en la I + D de enfermedades olvidadas proporcionando casi dos tercios de la financiación global, esto es muy preocupante” revela el autor del informe, la Dra. Mary Moran, Director Ejecutivo.

La inversión de las pequeñas empresas farmacéuticas y pequeñas empresas de biotecnología también continuó cayendo. Para las enfermedades que están bien financiadas, o que tienen un equilibrio en los sectores de financiación esto puede ser un problema menor. Sin embargo, para las enfermedades mal financiadas que se basan principalmente en la financiación pública esto constituye un mal resultado. La industria dirige el financiamiento hacia las enfermedades semicomerciales y las que participa como alianzas como el dengue, la malaria y la tuberculosis.

En el año 1980 es sancionada en la Argentina la Ley 22.360 la cual declara de interés nacional la prevención y lucha contra la enfermedad de Chagas, una enfermedad encuadrada dentro de las desatendidas en el mundo y como ES según nuestra legislación. El MSAL le asigna carácter prioritario dentro de la política sanitaria nacional y convoca a universidades, laboratorios de producción de medicamentos, a la Fundación Mundo Sano, al Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) y al Instituto Nacional de Parasitología Fatalá Chaben. En el año 2012 se logra a través de la colaboración pública - privada producir íntegramente desde su síntesis el benznidazol, medicamento para el Chagas obteniéndose además el registro sanitario.

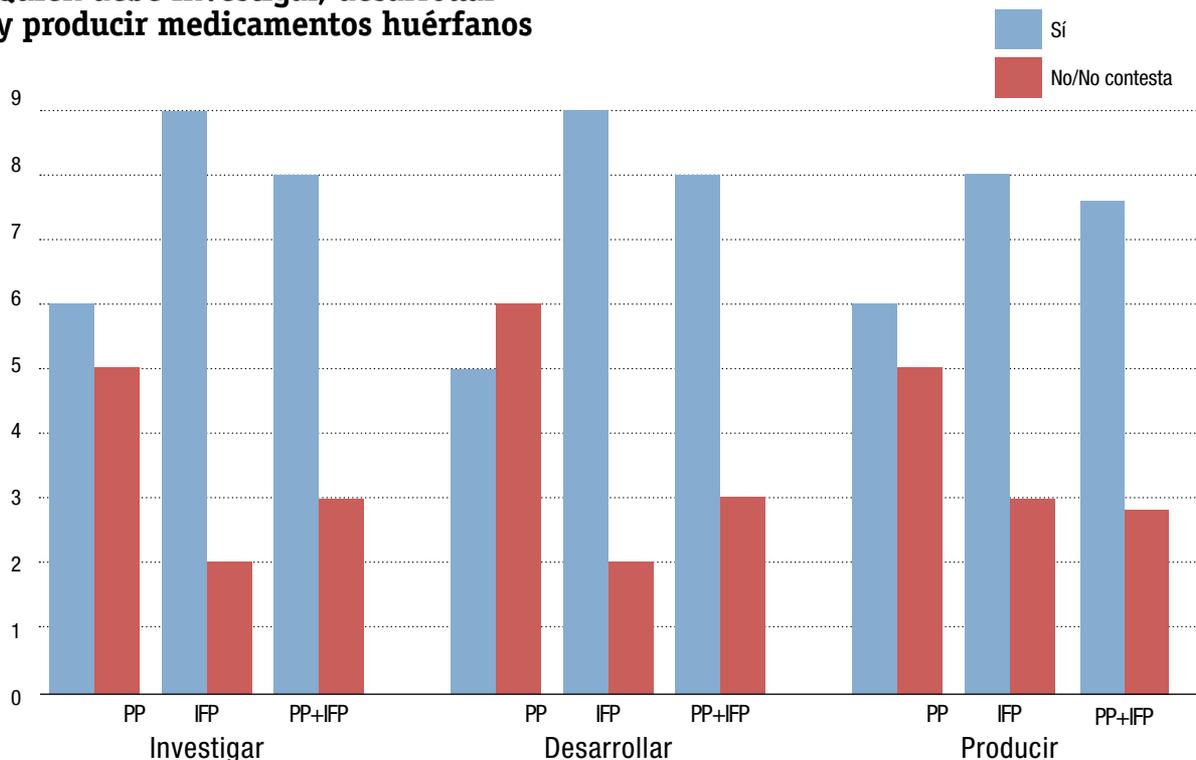
Se estima existen en la Argentina entre 1,5 a 2 millones de infectados. El ministerio apoyó el proyecto pero sin aportes financieros, estos fueron provistos por los laboratorios participantes.

## 5. Conclusiones

La presente investigación expone varias necesidades a resolver por parte del Estado Argentino: a) la reglamentación de las

Gráfico 5

## Quien debe investigar, desarrollar y producir medicamentos huérfanos



Fuente: Elaboración propia en base a la encuesta realizada.

leyes vigentes y generación de las normas necesarias para el avance de una política pública en ese sentido; b) la generación de un listado de medicamentos huérfanos para la Argentina; c) la generación de diferentes tipos de incentivos que impulsen la I+D para EPF y ES; d) la falta de conocimiento y formación universitaria (carreras de grado y de postgrado del área de salud) en esta problemática.

Los datos hallados muestran que existen países que implementaron políticas efectivas para la I+D de medicamentos destinados a estas enfermedades. Estos, constituyen un modelo de valor a imitar y a adaptar conforme a nuestra realidad local. Avanzaron generando normas, incentivos e instrumentando estrategias operativas (variables operativas de la presente investigación). El empoderamiento de la sociedad civil en el mundo impulsó y facilitó el camino.

La reglamentación de leyes, la disposición de nuevas normas, la generación de incentivos económicos, regulatorios y comerciales dependen de una política de estado.

La formación de grado, de postgrado y las variables operativas son instrumentos a utilizar para desarrollar una política pública en ese sentido. Argentina se debería sumar, integrar y participar activamente en las actividades que realizan países con una política bien definida sobre enfermedades huérfanas y compartir y aportar su información en las plataformas desa-

rolladas en los mismos lo cual permitiría concentrar y aumentar el conocimiento.

Respecto al nucleamiento en centros especializados es un punto que requiere de una investigación específica, de un mayor desarrollo y profundización. Las tecnologías de la informática y comunicación constituyen herramientas facilitadoras, en consecuencia se deberán considerar e implementar para avanzar en ese sentido. Quien debe investigar, desarrollar y producir estos medicamentos en la Argentina, la investigación expone que necesariamente no debe ser patrimonio de producción pública o privada sino que tiene que haber una interrelación entre lo público y lo privado para lograr los mejores resultados. Un ejemplo lo constituye la producción para Argentina y el mundo del medicamento para el tratamiento de Mal de Chagas.

En el proceso de formulación de las políticas sanitarias vinculadas con medicamentos intervienen diferentes actores, los políticos estatales, los no estatales, los grupos privados, la seguridad social y los medios de comunicación que interactúan en escenarios formales o informales. Las instituciones políticas vienen a representar y a dar repuesta directa a intereses propios de la sociedad civil la cual demanda el abordaje y solución de este problema.

La industria farmacéutica es un sector estratégico en las po-

líticas nacionales de la mayoría de los países desarrollados. Esto se debe a la generación de conocimiento científico, al desarrollo de la tecnología y a la generación y producción de bienes con impacto directo en la atención de la salud. La identificación de nuevas drogas y la determinación de su seguridad y eficacia envuelven un complejo proceso muy vinculado al proceso regulatorio, con gran parte de los costos y tiempo invertidos en pruebas y ensayos clínicos necesarios para obtener la aprobación de las autoridades sanitarias.

El desarrollo y comunicación de un listado propio de enfermedades poco frecuentes y de enfermedades serias y un listado de medicamentos para diagnosticarlas o tratarlas, es un punto de partida para identificar que enfermedades nos aquejan y que se debe investigar y desarrollar. El otorgamiento de créditos fiscales, de ayudas de investigación y la exclusividad en el mercado por un lapso de tiempo no inferior a 7 años son incentivos que interesan a la industria farmacéutica en la Argentina y que deberían implementarse si se quiere promover la I+D. Respecto a la simplificación del proceso de registro y autorización y el

reconocimiento simultáneo registral en los países del Mercosur son incentivos muy posibles de instrumentar a través de nuestra agencia regulatoria, la ANMAT. Existe una agenda de trabajo de autoridades regulatorias en MERCOSUR y en UNASUR (Unión de Naciones Suramericanas) con lo cual y a través de pasos sucesivos el incentivo de registro o reconocimiento simultáneo podría adquirir un valor incremental mayor.

Respecto a la generación de plataformas virtuales de información, capacitación y entrenamiento en el uso de estos medicamentos; a la generación de guías/protocolos de tratamiento y seguimiento; al nucleamiento físico y/o virtual de pacientes en centros especializados en patologías específicas debería implementarse sumando e integrando nacional e internacionalmente a las organizaciones de pacientes.

La interrelación entre la investigación pública y la investigación privada se presenta como la llave en la articulación de una política pública para el desarrollo de medicamentos destinados al diagnóstico y/o tratamiento de EPF y ES en la Argentina.

## Bibliografía

- Disposición 4622/2012. Registro Bajo Condiciones Especiales. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
- Enrique Seoane Vazquez, Rosa Rodriguez Monguio, Sheryl L Szeinbach, Jay Visaria. Incentives for orphan drug research and development in the United States Orphanet Journal of Rare Diseases 2008, 3:33doi:10.1186/1750-1172-3-33.
- G-FINDER, Fondos globales para la innovación en enfermedades desatendidas, está conducido por un grupo independiente de investigación y financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates. Disponible en: [http://www.policycures.org/downloads/GF\\_report13\\_all\\_web.pdf](http://www.policycures.org/downloads/GF_report13_all_web.pdf). Último acceso abril de 2014.
- Haffner ME, Whitley J, Moisés M. Dos décadas de desarrollo de producto huérfano Nat Rev Drogas Discov 2002; 1 (10):821-5 Hemofilia 2002, 8 (3):194-8.
- Incentives for the Research and Development of Medicines for the Diseases of Poverty” WHO Commission of Macroeconomics and Health, Working Paper Series, Paper N° WG2:9, Ginebra, pág 4.
- Lavandeira A. Medicamentos huérfanos. Los aspectos legales, la situación actual de la Ley Nacional 26.689/2011. Promoción del cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes. Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina.
- Milne, C., Kaitin, K. y Ronchi, E (2001) “Orphan Drug Laws in Europe and the US:
- Nicholas S. Downing (N.S.D.), A.B., Jenerius A. Aminawung (J.A.A.), M.D., M.P.H., Nilay D. Shah (N.D.S.), Ph.D., Joel B. Braunstein (J.B.B.), M.D., M.B.A., Harlan M. Krumholz (H.M.K.), M.D., and Joseph S. Ross (J.S.R.), M.D., M.H.S. “Revisión Regulatoria de Nuevos Productos Terapéuticos – Comparación de Tres Organismos Regulatorios”. N Engl J Med 2012; 366:2284-2293, 14 de Junio de 2012, DOI: 10.1056/NEJMsa1200223
- Pieter Stolh, Marjolein JC Willemen, & Hubert GM Leufkens. Medicamentos esenciales raros: los fármacos contra enfermedades raras como medicamentos esenciales. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/06-031518ab/es/>. Último acceso abril de 2014.
- U.S. Department Of Health And Human Services. U.S. Food And Drug Administration, December 2012. Fy 2012 Innovative Drug Approvals. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/ucm276385.htm>. Último acceso abril de 2014.