



Medicamentos Vitales No Disponibles: Análisis de la Regulación Nacional e Internacional y Caracterización de las Solicitudes de Importación, acorde al Decreto 481 de 2004, radicadas en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA, en los años 2016 y 2017.

Luz Andrea Olivares Escobar

Universidad Nacional de Colombia.

Facultad de Derecho, Ciencias Políticas y Sociales

Maestría en Biociencias y Derecho

2019.

Medicamentos Vitales No Disponibles: Análisis de la Regulación Nacional e Internacional y Caracterización de las Solicitudes de Importación, acorde al Decreto 481 de 2004, radicadas en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA, en los años 2016 y 2017.

Luz Andrea Olivares Escobar

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Biociencias y Derecho

Directora

Claudia Marcela Vargas Peláez, Q.F. M.Sc, PhD

Codirector:

José Julián López Gutiérrez, Q.F. M.Sc, PhD

Universidad Nacional de Colombia.

Facultad de Derecho, Ciencias Políticas y Sociales

Maestría en Biociencias y Derecho

2019.

“Yo sé los planes que tengo para ustedes,
planes para su bienestar y no para su mal,
a fin de darles un futuro lleno de esperanza.

Yo, el señor, lo afirmo.”

Jeremías 29:11

Agradecimientos

Al iniciar este trabajo creí que se trataba de un requisito más para obtener el título de Maestría en Biociencias y Derecho, al finalizar descubrí que es mucho más que un requisito, significa: Amor, perseverancia, paciencia, confianza, crecimiento y agradecimiento por lo afortunada que soy de contar con la gracia de Dios que me guía en todos los aspectos de mi vida.

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia, a la Facultad de Derecho, Ciencias Políticas y Sociales y a la Maestría en Biociencias y Derecho, por contribuir en mi desarrollo profesional.

Agradezco a los profesores que aceptaron guiar este trabajo, el Profesor José Julián López Gutiérrez, Q.F. M.Sc, PhD y en especial a la Profesora Claudia Marcela Vargas Peláez, Q.F. M.Sc, PhD, quien se llenó de mucha paciencia al trabajar conmigo y compartió su experiencia, sin saberlo fue un ángel en este camino. Sin el trabajo y orientación de ustedes no hubiese sido posible.

Agradecimientos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- INVIMA, a la Administradora de los Recursos de Sistema General de Seguridad Social en Salud- ADRES y a Ifarma, por el apoyo y la información brindada durante el desarrollo de este trabajo.

Infinitas gracias a mis padres, a mi hermanita y a mis abuelitos, que siguen creyendo más en mí, de lo que yo misma creo. Gracias por su apoyo, su ánimo en momentos de crisis y

más aún por todas sus oraciones, sin lugar a duda la oración es el gesto más poderoso de un amor verdadero. Los amo con todo mi corazón y este logro es de ustedes.

Agradezco a mis amigos que me soportaron cuando solo hablaba de como veía lejos culminar la tesis y entre risas y chistes me motivaban, gracias por creer en mí y por ser parte de mi vida. Los amigos son la familia que uno escoge y yo soy afortunada en tenerlos.

Gracias a los que de alguna u otra manera hicieron posible este trabajo, que significa mucho más que un requisito. ¡Gracias totales!

Resumen

En el presente trabajo se analizó la regulación de medicamentos vitales no disponibles en Colombia, realizando una comparación con la legislación sanitaria equivalente establecida en la Unión Europea, Estados Unidos, España, México, Argentina y Chile. Adicionalmente se caracterizaron las solicitudes de importación de medicamentos en calidad de vital no disponible acorde al Decreto 481 de 2004, radicadas en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- INVIMA y se cuantifican los costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud, SGSSS, asociados al recobro de medicamentos importados como vitales no disponibles solicitados por vía judicial en los años 2016 y 2017. El análisis realizado sugiere que los medicamentos vitales no disponibles se definen más por la falta de disponibilidad del medicamento y no exclusivamente para atender enfermedades raras, huérfanas o poco frecuentes en el país. Así mismo al cuantificar los costos en el SGSSS, asociados al recobro de medicamentos vitales no disponibles solicitados por vía judicial, se evidencia que la importación y comercialización de medicamentos vitales no disponibles resulta ser muy rentable para la industria farmacéutica y perjudicial para el SGSSS debido a los excesos y falta de control de precios en la comercialización de este tipo de medicamentos.

Palabras clave: Medicamentos vitales no disponibles, legislación, solicitudes de importación, Sistema General de Seguridad Social, costos, Colombia.

Abstract

The regulation of vital medicines not available in Colombia was analyzed by performing a comparison with the equivalent sanitary legislation established by the European Union, United States, Spain, Mexico, Argentina, and Chile. Additionally, the import requests of medicines in vital quality not available filled by the National Food and Drug Surveillance Institute-INVIMA were characterized following Decree 481 from 2004. The costs associated with the reimbursement of medicines imported as vital not available requested by lawsuits in 2016 and 2017 were quantified by the General System of Social Security in Health (SGSSS). The analysis performed with the previous data suggested that the not available vital medicines could be defined by the lack of the medicine's availability and not exclusively refers to rare, orphans or infrequent diseases in the Country. In the same way, the analysis of the costs associated to the reimbursement of medicines imported as vital not available requested by lawsuits to the SGSSS, showed that the importation and commercialization of these medicines is high profitable for the pharmaceutical enterprises and is detrimental to the SGSSS due to the lack of control and excesses in the commercialization prices of this type of medicines.

Keywords: Not available vital medicines, legislation, import requests, General System of Social Security, costs

Contenido

Pág.

1. Introducción	1
2. Marco teórico	5
2.1 Sistema General de Seguridad Social - SGSSS: Ley 100 de 1993	5
2.2 De la Ley 100 de 1993 al reconocimiento de la Salud como Derecho Fundamental – Ley 1751 de 2015	9
2.3 Ley 1751 de 16 de febrero de 2015: Ley Estatutaria de Salud.....	14
2.4 Acceso a medicamentos en Colombia.....	14
2.5 Regulación de precios de los medicamentos.....	20
3. Estado del arte: Los medicamentos “Homeless” u “Orphan Drugs”	23
4. Objetivos	32
4.1 Objetivo general	32
4.2 Objetivos específicos	32
5. Metodología	33
5.1 Diseño de investigación.....	33
5.1.1 Análisis comparativo de la regulación nacional e internacional sobre medicamentos huérfanos o vitales no disponibles.....	33
5.1.2 Caracterización de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017.....	34
5.1.3 Cuantificación de los costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud asociados al recobro de medicamentos importados como vitales no disponibles solicitados por vía judicial.....	35
5.1.4 Acceso a las bases de datos.....	35
6. Resultados y discusión	36
6.1 Análisis comparativo de la regulación nacional e internacional sobre medicamentos huérfanos o vitales no disponibles	36
6.1.1 Unión Europea: Medicamento Huérfano.....	36
6.1.2 Estados Unidos: Medicamentos Huérfanos.....	43
6.1.3 España: Medicamentos en Situaciones Especiales.....	46
6.1.4 México: Medicamentos Huérfanos.....	53
6.1.5 Argentina: Registro Sanitarios Bajo Condiciones Especiales / Medicamentos No Registrados	54
6.1.6 Chile: Ley Ricarte Soto	57
6.1.7 Colombia: Medicamentos Vitales No Disponibles, Decreto 481 de 2004.....	59
6.2 Análisis comparativo de las legislaciones sobre medicamentos huérfanos o vitales no disponibles de los países incluidos en el estudio	67
6.3 Comparación de los listados de Estados Unidos, Unión Europea y Colombia.....	72
6.4 Caracterización de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017.....	76
6.4.1 Distribución por tipo de Solicitud	76
6.4.2 Resultado de las evaluaciones	77
6.4.3 Características de los solicitantes	79

6.4.4	Subgrupos terapéuticos más solicitados.	85
6.4.5	Principios activos más solicitados	87
6.4.6	Análisis del tiempo de registro sanitario de los MVND que lo obtuvieron durante el periodo de estudio.....	92
6.4.7	EAPB y tipo de vinculación en el SGSSS de los pacientes.....	95
6.4.8	Especialidades médicas de los prescriptores	97
6.4.9	Diagnósticos más frecuentes.	98
6.5	Costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud asociados al recobro de medicamentos vitales no disponibles solicitados por vía judicial.	101
6.5.1	Número y año de fallo de las tutelas recibidas por año vs el valor total recobrado.	101
6.5.2	Diagnósticos reportados vs valor recobrado.....	103
6.5.3	Valor promedio del gasto en Salud.....	105
7.	Conclusiones.....	107
8.	Bibliografía.....	111

Lista de ilustraciones

	Pág.
<i><u>Ilustración 1. Sistema General de Seguridad Social en Salud</u></i>	9
<i><u>Ilustración 2. Solicitudes de Medicamentos Vitales no Disponibles</u></i>	65
<i><u>Ilustración 3. Número de trámites de acuerdo con el tipo de solicitud</u></i>	77
<i><u>Ilustración 4. Cantidad de prescripciones por médico reportado</u></i>	98

Lista de tablas

Pág.

<i>Tabla 1. Reformas al sistema general de Seguridad Social en Salud</i>	<i>12</i>
<i>Tabla 2. Tiempos de entrega de medicamentos en el sistema de salud colombiano</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 3. Normativa sobre medicamentos huérfanos de la Unión Europea.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 4. Comparación de los incentivos establecidos en la normativa sobre medicamentos para enfermedades huérfanas de Estados Unidos y la Unión Europea</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 5. Comparación de la normativa internacional y la colombiana sobre medicamentos para enfermedades huérfanas.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 6. Las diez indicaciones para los cuales se han aprobado los medicamentos vitales no disponibles.</i>	<i>74</i>
<i>Tabla 7. Resultado de la evaluación de las solicitudes.</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 8. Tipo de solicitante.</i>	<i>81</i>
<i>Tabla 9. Principal actividad económica de las personas jurídicas solicitantes.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabla 10. Importadores con mayor número de solicitudes.</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 11. Subgrupos terapéuticos más solicitados de acuerdo con el ATC.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 12 Principios activos más solicitados para paciente específico.</i>	<i>88</i>
<i>Tabla 13. Principios activos más solicitados para uso exclusivo en urgencia clínica.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 14. Principios activos más solicitados para más de un paciente.</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 15 Año de obtención de Registro Sanitario en los diferentes países.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 16 Tipos de vinculación en el sistema de seguridad de los pacientes registrados en las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles.</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 17. Top 10 de médicos con mayor número de prescripciones.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 18 . Diagnósticos reportados en las solicitudes.</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 19 Número y año de fallo de las tutelas recibidas por año vs el valor total recobrado.....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 20 Diagnósticos reportados vs valor recobrado</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 21 Valor promedio del gasto en Salud en recobros de medicamentos vitales no disponibles suministrados por vía judicial.</i>	<i>105</i>

Lista de abreviaturas

ABREVIATURA SIGNIFICADO

ADRES	: <i>Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud</i>
AEMPS	: <i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
ANMAT	: <i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i>
CAC	: <i>Cuenta de Alto Costo</i>
CHMP	: <i>Comité De Medicamentos para uso humano</i>
CN	: <i>Código Nacional</i>
COFEPRIS	: <i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</i>
COMP	: <i>Comité de Medicamentos Huérfanos</i>
CTC	: <i>Comité Técnico Científico</i>
CVL	: <i>Certificado de Venta Libre</i>
DESI	: <i>Drug Efficacy Study Implementation Program</i>
EAPB	: <i>Entidades Administradoras de Planes de Beneficios</i>
ECOPETROL	: <i>Empresa Colombiana de Petróleos S.A.</i>
EMA	: <i>European Medicines Agency</i>
EOC	: <i>Entidades Obligadas a Compensar</i>
EPS	: <i>Empresas Promotoras de Salud</i>
EPS-S	: <i>Empresas Promotoras de Salud Subsidiado</i>

ESE	: <i>Empresa Social del Estado</i>
EU	: <i>Estados Unidos</i>
FD&C	: <i>Federal Food, Drug and Cosmetic</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FONASA	: <i>Fondo Nacional de Salud</i>
ILMVND	: <i>Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles</i>
INVIMA	: <i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos</i>
IPS	: <i>Instituciones Prestadoras de Salud</i>
ISAPRE	: <i>Instituciones de Salud Previsional</i>
ISP	: <i>Instituto de Salud Pública</i>
IUM	: <i>Identificador Único de Medicamentos</i>
MVND	: <i>Medicamento Vital no Disponible</i>
NIH	: <i>National Institute of Health</i>
NIT	: <i>Número de Identificación Tributaria</i>
ODA	: <i>Orphan Drug Act</i>
OMS	: <i>Organización Mundial de la Salud</i>
OPS	: <i>Organización Panamericana de Salud</i>
PAIS	: <i>Política de Atención en Salud</i>
PBS	: <i>Plan de Beneficios en Salud</i>
RAEM-NR	: <i>Régimen de Acceso a Excepción a Medicamentos no Registrados</i>
RUES	: <i>Registro Único Empresarial y Social</i>
SGP	: <i>Sistema General de Participación</i>
SGSSS	: <i>Sistema General de Seguridad Social en Salud</i>

SISBEN : *Sistema de Selección de Beneficiarios Para Programas Sociales*

UE : *Unión Europea*

UPC : *Unidad de Pago por Capitación*

VRM : *Valor máximo de Recobro/cobro*

VUCE : *Ventanilla Única de Comercio Exterior*

1. Introducción

Colombia es un estado social de derecho, fundado en el respeto de la dignidad humana, en el trabajo y la solidaridad. Entre los derechos fundamentales, se encuentra el de la vida, inviolable de acuerdo a lo establecido en la Constitución Política Colombiana (*Constitución Política de Colombia*, 1991); y desde el año 2015 el derecho a la salud, el cual se declaró en Colombia como derecho fundamental, que debe ser protegido y provisto por el estado. (Bernal & Barbosa, 2015). En función de estos principios, las políticas y estrategias gubernamentales han sido formuladas con el objetivo de garantizar el acceso a medicamentos y nuevas tecnologías en salud de calidad, evitando la discriminación, facilitando la disponibilidad, la aceptabilidad de los mismos, de acuerdo a lo dispuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016). El Estado colombiano ha establecido mediante Leyes, Decretos y Resoluciones, las vías de acceso a tecnologías en salud¹ en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). En general, estas reglamentaciones han sido dirigidas para resolver los problemas de salud de la mayoría de la población, pero existen casos, cuyas condiciones de salud no necesariamente pueden ser resueltas bajo estos lineamientos por la complejidad en la obtención de diagnósticos precisos

¹ Las tecnologías en salud de acuerdo a la definición establecida por el Instituto de Evaluación Tecnología en Salud- IETS pueden ser medicamentos, dispositivos, médicos de diagnóstico, reactivos, suministros médicos y quirúrgicos, procedimientos, sistemas de apoyo, organización y gestión, utilizados en la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento o rehabilitación de una enfermedad (IETS, 2013)

y las dificultades para acceder a los medicamentos, específicamente cuando estos no están aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA.

Este es el caso de pacientes diagnosticados con enfermedades huérfanas, definidas en la Unión Europea como aquellas que afectan a 1 de cada 2.000 personas; en Estados Unidos como aquellas que afectan menos de 200.000 personas y en Colombia como aquellas que afectan a 1 por cada 5.000 personas (Martínez, Durán, García, & Bonilla, 2016).

En Colombia, para dar respuesta a estas necesidades, el entonces Ministerio de Protección Social junto con el Ministerio de Comercio, Industria y Turismo emitieron el Decreto 481 de 2004 “*Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país*”, con el fin de establecer mecanismos que permitan la oferta suficiente y acceso a medicamentos vitales de difícil consecución. Según el artículo 2 del citado Decreto, un Medicamento Vital no Disponible (MVND) “Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que, por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes”.

Uno de los mecanismos establecidos en el Decreto para garantizar el acceso a MVND es el permiso de importación otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, institución que recibe anualmente cerca de 1300 solicitudes de autorización de importación de medicamentos en las tres modalidades establecidas: paciente específico, urgencia clínica y más de un paciente.

Desde la emisión del Decreto 481 de 2004, en el país solamente se ha llevado a cabo una investigación al respecto, la cual fue publicada en el año 2008 por Sandoval *et al.* (Sandoval,

Vacca G, & Olarte, 2008), quienes realizaron una comparación del manejo de los medicamentos designados como Huérfanos y Vitales No Disponibles, a partir de la revisión de normas vigentes sobre esta materia en la Unión Europea, Estados Unidos, Japón, Australia y Colombia. Paralelamente, los autores compararon los medicamentos incluidos en el listado de medicamentos vitales no disponibles y los medicamentos huérfanos de otras entidades sanitarias de referencia. Aunque la investigación no fue enfocada a la parte económica, una de sus conclusiones sugiere que se deben establecer mecanismos de seguimiento a los medicamentos importados bajo la modalidad de vitales no disponibles y explorar mecanismos para reducir los costos de importación e intermediación y formas de compensación de los costos de tratamiento (Sandoval *et al.*, 2008).

A la fecha se desconoce el perfil de los medicamentos solicitados como vitales no disponibles en Colombia, si entre ellos se encuentran los medicamentos usados en el tratamiento de enfermedades huérfanas exclusivamente o en su defecto medicamentos en desabastecimiento; si se trata de medicamentos nuevos sin registro sanitario en el país o de uso compasivo. Asimismo, se desconoce el impacto económico de estos medicamentos en los recursos que dispone la entidad Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud – ADRES, acorde a lo estipulado en el artículo 67 de la Ley 1753 del 2015. (Ley 1753, 2015).

Considerando lo anterior, esta investigación tuvo como objetivo analizar la regulación nacional e internacional de los medicamentos vitales no disponibles y caracterizar las solicitudes de importación de estos medicamentos recibidas por el INVIMA en los años 2016 y 2017, para responder las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las semejanzas y diferencias en la regulación de los medicamentos vitales no disponibles? ¿Cuál fue el

comportamiento de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles en el periodo comprendido entre el año 2016 a 2017?

2. Marco teórico

2.1 Sistema General de Seguridad Social - SGSSS: Ley 100 de 1993

Un sistema de salud, de acuerdo con la OMS, está conformado por todas las organizaciones, instituciones y recursos, que unen sus esfuerzos para mejorar la salud, proporcionando tratamientos y servicios que respondan a las necesidades de la población (OMS, 2005). La organización del sistema de salud de cada país depende de su historia y del reconocimiento que se haga del derecho a la salud en su Constitución Política. En el caso colombiano, el artículo 49 de la Constitución Nacional de 1991 establece que:

ART. 49. “La atención de la salud y el saneamiento ambiental son servicios públicos a cargo del Estado. Se garantiza a todas las personas el acceso a los servicios de promoción, protección y recuperación de la salud. Corresponde al Estado organizar, dirigir y reglamentar la prestación de servicios de salud a los habitantes y de saneamiento ambiental conforme a los principios de eficiencia, universalidad y solidaridad. También, establecer las políticas para la prestación de servicios de salud por entidades privadas, y ejercer su vigilancia y control. Así mismo, establecer las competencias de la Nación, las entidades territoriales y los particulares, y determinar los aportes a su cargo en los términos y condiciones señalados en la ley. [...] Los servicios de salud se organizarán en forma descentralizada, por niveles de atención y con participación de la comunidad. La ley señalará los términos en los cuales la atención básica para

todos los habitantes será gratuita y obligatoria. Toda persona tiene el deber de procurar el cuidado integral de su salud y la de su comunidad [...]” (*Constitución Política de Colombia*, 1991)

Con base en este artículo, en Colombia en 1993, se reestructuró el sistema de salud y se creó el Sistema General de Seguridad Social en Salud, mediante la Ley 100 de 1993 (Silva, 2018). El Sistema General de Seguridad Social en Salud- SGSSS, está basado en una mezcla público-privada y del mercado (Calderón, Botero, Bolaños, & Martínez, 2011) financiado con los recursos públicos, obtenidos mediante impuestos generales y aportes parafiscales (Guerrero, Gallego, Becerril-Montekio, & Vásquez, 2011). De acuerdo con la Ley 100 de 1993, los fundamentos del Servicio Público en Salud son: equidad, obligatoriedad, protección integral, libre escogencia, autonomía de las instituciones, descentralización administrativa, participación social, concentración y calidad. Asimismo, se establecen doce principios para la Seguridad Social: integralidad, obligatoriedad, solidaridad y equidad, universalidad, unidad, libre elección, eficiencia, calidad, descentralización, subsidiariedad, complementariedad y concurrencia, autonomía de las instituciones y participación comunitaria (Ley 100, 1993).

El SGSSS establecido en Colombia, acorde al artículo 156 de la Ley 100 de 1993, tiene entre otras, las siguientes características: “Todos los afiliados al sistema general de seguridad social en salud recibirán un plan integral de protección de la salud, con atención preventiva, médico-quirúrgica y medicamentos esenciales, que será denominado el plan obligatorio de salud; Por cada persona afiliada y beneficiaria, la entidad promotora de salud recibirá una

Marco teórico

unidad de pago por capitación, UPC, que será establecida periódicamente por el consejo nacional de seguridad social en salud” (Ley 100, 1993).

La afiliación al sistema de salud es de índole obligatoria (Guerrero *et al.*, 2011) y se estipularon dos tipos de afiliación en el SGSSS, dependiendo de la capacidad económica de las personas: los afiliados al régimen contributivo y los afiliados al régimen subsidiado. Al Régimen Contributivo pertenecen las personas que se encuentran asalariadas o pensionadas que cotizan realizando un aporte económico mensual que consta del 12.5% (4% personas, 8.5% empresas) mientras que al Régimen Subsidiado se encuentran afiliadas las personas que no tienen capacidad de pago de acuerdo al Sistema de Identificación y Clasificación de Potenciales Beneficiarios para los Programas Sociales (SISBEN) (Ley 100, 1993).

Por otra parte, la Ley 100 de 1993 en el artículo 279, establece que en el SGSSS tiene excepciones, indicando que este sistema no aplica para los miembros de las Fuerzas Militares y de la Policía Nacional, los trabajadores afiliados al Fondo Nacional de Prestaciones Sociales del Magisterio, los servidores de la Empresa Colombiana de Petróleos (ECOPETROL) y el personal docente de una universidad estatal u oficial, reconociendo a estos grupos dentro del Régimen de exceptuados y/o especiales, los cuales administran su propio recaudo. Los afiliados a este régimen no realizan cotizaciones al SGSSS, siempre y cuando no tenga una relación laboral o ingresos adicionales que lo obliguen a aportar al sistema (Ley 100, 1993).

En el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) se definen las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB), como las entidades responsables de la prestación de servicios de salud a una población específica, en razón de un plan de

aseguramiento o por disposición del mismo sistema; en el caso del régimen contributivo las Empresas Promotoras de Salud, EPS—; en el régimen subsidiado las Empresas Promotoras de Salud Subsidiada, EPS-S, y para el régimen especiales o de excepción, las llamadas Empresas Adaptadas de Salud, EAS (Jaramillo-Mejía & Chernichovsky, 2015).

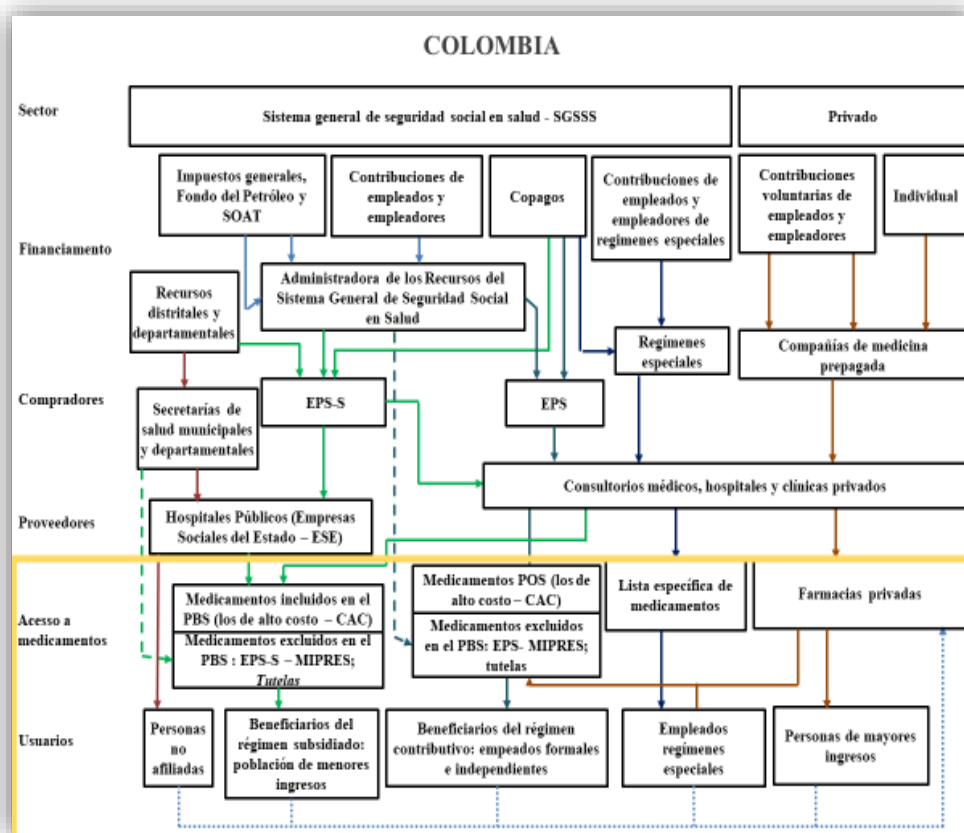
El Sistema General de Seguridad Social tiene dos fuentes principales de financiación: las cotizaciones realizadas por empleados y empleadores en el régimen contributivo, y los recursos fiscales regionales y los recursos fiscales nacionales, los cuales dan lugar a las transferencias realizadas a los Departamentos y municipios denominadas Sistema General de Participación, SGP, que financian el régimen subsidiado (Calderón *et al.*, 2011). El SGP en el sector salud tiene una participación del 24,5% acorde con Ley 715 de 2001.

Adicional al régimen contributivo, al subsidiado y al régimen especial o excepcional, está el sector privado el cual podría dividirse en dos partes, el seguro privado (Medicina prepagada) y el gasto de bolsillo. El seguro privado cubre beneficios opcionales con la atención de eventos no incluidos en el POS o con condiciones diferentes o adicionales de hospitalidad y tecnología para pacientes vinculados al régimen contributivo. Por su parte el gasto de bolsillo se produce cuando las personas no tienen cobertura por parte del sistema de salud o cuando el acceso a los servicios de salud o medicamentos en el sistema de salud no es oportuno (Vargas *et al.*, 2019).

En la ilustración 1, se esquematiza el Sistema General de Seguridad Social en Colombia, se evidencia la separación macro entre el Sistema y el Sector Público, los actores que participan en la financiación, en la administran los recursos, en la prestación del servicio y como

Marco teórico

finalmente los usuarios tienen acceso a los medicamentos, lo cual será detallado más



adelante con la declaración de la salud como derecho fundamental.

Ilustración 1 Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Tomada de: Vargas-Peláez *et al.* , 2019

2.2 De la Ley 100 de 1993 al reconocimiento de la Salud como Derecho Fundamental – Ley 1751 de 2015

Luego de la formulación de la Ley 100 de 1993, se han desarrollado diferentes modificaciones en el sistema con el fin de mejorar y estructurar el sistema general de seguridad social en Salud. En la **tabla 1** se mencionan algunos de los cambios normativos más destacados hasta llegar al reconocimiento de la salud como un derecho fundamental con

la Ley 1751 de 2015. No obstante, vale la pena destacar que, aunque el Estado estaba hasta el año 2015 encargado de garantizar el derecho a la vida, en muchas oportunidades la Corte Constitucional se ha pronunciado mediante sentencias que de una u otra manera han impulsado la aprobación de la ley estatutaria de salud. En especial se pueden mencionar las Sentencias T-406 y T-484 de 1992, donde se establecieron dos bloques sobre la salud, el primero directamente vinculado al derecho a la vida, en el sentido que si se atenta contra la salud se atenta a la vida; el otro se define como un derecho de carácter asistencial en manos del estado estableciéndolo como servicio público y los derechos económicos, sociales y culturales en conexión con los derechos fundamentales. (Corte Constitucional de Colombia, 1992)

La Corte Constitucional se pronunció en otras sentencias en relación indirecta y directa a la salud como derecho fundamental:

- Sentencia T-494 de 1993: En donde establece que los derechos son las condiciones mínimas necesarias para el desempeño físico y social de los ciudadanos, por lo que son irrenunciables para el bienestar social. (Corte Constitucional de Colombia, 1993)
- Sentencia C-408 de 1994: Se reafirmó la seguridad social como derecho fundamental.(Corte Constitucional de Colombia, 1994)
- Sentencia T 207 de 1995: Se resolvió que la salud es un derecho fundamental mientras se encuentre en riesgo vital. (Corte Constitucional de Colombia, 1995)

Marco teórico

- Sentencia SU-111 de 1997: se establece que solo existirá una conexidad entre la salud y la vida cuando se compruebe un atentado contra la digna humana. (Corte Constitucional de Colombia, 1997a)
- Sentencia SU-480 de 1997: Se estableció que el derecho a la salud y a la seguridad social requieren de condiciones presupuestales que garanticen el servicio público. (Corte Constitucional de Colombia, 1997b)
- Sentencias T-328 de 1998, Sentencia T-177 de 1999, Sentencia T-027 de 1999, y Sentencia T-101 de 2000: se reafirmó que la salud podría ser entendida como un derecho fundamental. (Corte Constitucional de Colombia, 1998) (Corte Constitucional de Colombia, 1999b) (Corte Constitucional de Colombia, 1999a) (Corte Constitucional de Colombia, 2000)
- Sentencia T-760 de 2008: Se sintetiza en la revisión de 22 acciones de tutela, las situaciones que vulneran el derecho constitucional a la Salud y como la Corte Constitucional está destinada a corregir las fallas del sistema de salud, declarando el derecho a la salud como derecho fundamental. (Corte Constitucional de Colombia, 2008)

Con relación a esta última sentencia se debe considerar que sentó las bases para el reconocimiento de la salud como derecho fundamental e influyó en la redefinición de los objetivos del sistema de salud contribuyendo a asegurar una cobertura universal y sostenible. (Ospina, 2009)

Tabla 1. *Reformas al sistema general de Seguridad Social en Salud*

Año	Norma	Título	Objetivo
1993	Ley 100	Creación del sistema general de seguridad social en salud	Garantizar los derechos irrenunciables de la persona y la comunidad para obtener la calidad de vida acorde con la dignidad humana, mediante la protección de las contingencias que la afecten.
2007	Ley 1122	Por la cual se hacen algunas modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones.	Se hacen reformas en los aspectos de dirección, universalización, financiación, equilibrio entre los actores del sistema, racionalización, y mejoramiento en la prestación de servicios de salud, fortalecimiento en los programas de salud pública y de las funciones de, inspección, vigilancia y control y la organización y funcionamiento de redes para la prestación de servicios de salud.

2011	Ley 1438	Por medio de la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones	Fortalecimiento del SGSSS a través de un modelo de prestación del servicio público en salud que en el marco de la estrategia de Atención Primaria en Salud. Se incluyen disposiciones para establecer la unificación del Plan de Beneficios para todos los residentes, la universalidad del aseguramiento y la garantía de portabilidad o prestación de los beneficios.
2015	Ley 1751	Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la Salud y se dictan otras disposiciones	Garantizar el derecho fundamental a la salud, regularlo y establecer sus mecanismos de protección.

2.3 Ley 1751 de 16 de febrero de 2015: Ley Estatutaria de Salud.

Declarar la salud como derecho fundamental, es uno de los avances más significativos e importantes en estos últimos cincuenta años en la historia de Colombia. La salud, se reconoce como un derecho autónomo e irrenunciable, en donde mediante la aprobación de la Ley 1751 de 2015, se considera que el acceso a los servicios de salud debe ser oportuno y eficiente (Ramírez, Rocha, Durango, & Rodríguez, 2016)

Los principales aspectos de la Ley Estatutaria de Salud son los siguientes:

- Se eliminan los comités técnicos científicos y se implementa la prescripción en línea por medio del aplicativo MIPRES, que facilita el acceso a los servicios de salud, la autonomía médica y la prestación de servicios.
- El sistema de salud colombiano asumirá el costo de los servicios y tecnologías en salud que se encuentren aprobados por el INVIMA y que cuenten con evidencia científica, en ningún caso financiarán aquellos que sean procedimientos cosméticos, en fase de investigación o que no tengan eficacia ni efectividad clínica.
- Facilidad de afiliación, accesibilidad al sistema de salud.
- Sanciones por negación de servicios, en casos de urgencias no requerirán autorizaciones previas.
- Implementación de una política de atención en Salud (PAIS).

2.4 Acceso a medicamentos en Colombia.

Los medicamentos son herramientas importantes para mejorar y mantener la salud de la población. La OMS definen a los medicamentos esenciales como los necesarios para atender

los requerimientos prioritarios en salud, los cuales son seleccionados teniendo en cuenta su pertinencia para la salud pública, su seguridad y eficacia en relación con el costo. (OMS, 2018)

En este sentido las Naciones Unidas, en Asamblea General, tema 3 de la agenda *Promoción y protección de todos los derechos humanos, civiles, políticos, económicos, sociales y culturales, incluido el derecho al desarrollo*, numeral 32 *El acceso a los medicamentos en el contexto del derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental*, destaca la responsabilidad de garantizar el acceso de todas las personas a los medicamentos seguros, eficaces y de calidad, refiriéndose específicamente a los esenciales, sin discriminación alguna.(OMS, 2016). Desde el 2004 se encuentran definidos cuatro pilares en el acceso de medicamentos esenciales: 1. Selección y uso racional de los medicamentos esenciales, 2. precios asequibles, 3. Financiación sostenible, 4. Sistemas de salud y de suministro fiables. (OMS, 2018)

Con base en lo anterior, se crean políticas encaminadas a garantizar el acceso a medicamentos (Caviedes & Lombana, 2016). En el SGSSS de Colombia existen dos mecanismos principales de compensación con los cuales se garantiza la prestación de los servicios de salud: uno es la unidad de pago por capitación, UPC², que prospectivamente paga una prima por asegurado definida acorde al riesgo asumido por el asegurador al pagar por los servicios de salud incluidos en el Plan de Beneficios en Salud, PBS y el segundo

² La unidad de pago por capitación UPC, es el valor anual que se reconoce por cada uno de los afiliados al sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) para cubrir las prestaciones del Plan Obligatorio de Salud (POS), en los regímenes contributivo y subsidiado.(MINSALUD, 2018)

mecanismo es la redistribución de la Cuenta de Alto Costo, CAC³, que actúa ex post entre los aseguradores, pasando de aquellos con menor concentración de riesgo en ciertas enfermedades de alto costo hacia aquellos aseguradores con mayor concentración. (Villegas, 2013). La CAC aplica en la actualidad para compensar el costo de la enfermedad renal crónica, VIH, cáncer, hemofilia y artritis reumatoide. (CAC, 2019)

El Plan de Beneficios en Salud se actualiza a través de la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, por medio de un proceso permanente, continuo, dinámico y participativo. (MINSALUD, 2019b) El procedimiento establecido se inicia con la identificación y postulación de las tecnologías en salud que posiblemente serán incluidas en el plan de beneficios por parte de todos los actores del SGSSS, cada uno de los participantes identifica las necesidades en salud de la población con base a los estudios denominados de carga de la enfermedad y el perfil epidemiológico. (MINSALUD, 2019b) Continúa el proceso con la identificación de las tecnologías en salud que son seguras y efectivas con el apoyo del Instituto de Evaluación tecnológica- IETS y con el análisis técnico de la Dirección de Regulación de Beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud de la Dirección de Regulación del Ministerio de Salud y Protección Social, quienes estudian las formas farmacéuticas, concentraciones, subgrupos terapéuticos para el aumento en plan de beneficios y por otra parte realizan seguimiento de tecnologías en desuso. Con la información obtenida en los pasos anteriores se realiza una priorización para seleccionar las

³ Cuenta de Alto Costo, CAC, es un organismo técnico no gubernamental del SGSSS creado mediante el Decreto 2699 de 2007 (Decreto 2699, 2007) que obliga a las EPS de ambos regímenes y demás EOC (Entidades Obligadas a Compensar) a asociarse para abordar el Alto Costo y opera como un Fondo autogestionado garantizando la operación real de la solidaridad. (CAC, 2019)

tecnologías en salud que se van a incluir. (MINSALUD, 2019b) El proceso de inclusión prosigue con la elaboración de la propuesta de actualización y presentación de esta ante la Comisión Asesora de Beneficios, Costos y Tarifas y Condiciones de Operación del Aseguramiento en Salud de Minsalud. Seguidamente se pone en conocimiento público la propuesta para por último emitir el acto administrativo firmado por el Ministro de Salud y Protección Social y la posterior socialización del acto administrativo a los diferentes actores. (MINSALUD, 2019b)

Es importante mencionar que la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud a cargo de la UPC, se generaliza como mecanismo de protección colectiva, que incluye la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y paliación de la enfermedad y establece las coberturas de los servicios y tecnologías en salud que deberán ser garantizados por las Entidades Promotoras de Salud o las entidades que hagan sus veces en el territorio nacional. (Resolución 5857, 2018). Sin embargo, es conocido por los actores del sistema de la salud que la actualización del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC no es suficiente para cubrir la necesidad de la salud pública, por lo que se hace necesario la prescripción de medicamentos fuera del plan de beneficios.

Entrada en vigencia la Ley estatutaria en Salud, se implementa la prescripción en línea a través de MIPRES, herramienta automatizada para el reporte y prescripción de tecnologías en salud no cubiertas por el plan de beneficios en salud con cargo a la UPC, la cual permite la autonomía médica con autorregulación a través de la prescripción en línea, es decir, el médico tratante prescribe directamente sin necesidad de someter la formulación a aprobación por parte de un comité técnico científico (CTC), reduciendo los tiempos para acceder a servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el Plan de Beneficios en Salud

con cargo a la UPC. (MINSALUD, 2017a). Los medicamentos no financiados con cargo a la UPC que suministran las EPS del Régimen Contributivo a sus afiliados por prescripción de un profesional serán reconocidas y pagadas por la ADRES.

Sin embargo, a pesar que en Colombia existe normatividad que exige garantizar el acceso a los medicamentos, aún dentro del sistema se observa que las empresas administradoras de planes beneficios (EAPB), en las que se encuentran las entidades promotoras de salud del régimen contributivo y subsidiado y empresas de medicina prepagada (Decreto 1011, 2006), comúnmente se interponen y dilatan la consecución de medicamentos, vulnerando el derecho a la salud (Hernández, Rubiano, & Barona, 2015), evitando el cumplimiento de los tiempos de entrega de medicamentos establecidos en la tabla 2 los cuales obedecen al artículo 6 de la Ley 1751 de 2015

Tabla 2. *Tiempos de entrega de medicamentos en el sistema de salud colombiano para atención de urgencia.*

Tipo de medicamento	Normativa	Tiempo de suministro
Medicamento incluido en el plan de beneficios	Artículo 131 del Decreto 019 de 2012, (Decreto 19, 2012) reglamentado por la Resolución de 1604 de 2013	Manera inmediata
Medicamento no incluido en el plan de beneficios	Numeral 2, artículo 32, de la Resolución 3951 de 2016	Veinticuatro (24) horas

Medicamentos vitales no disponibles	Parágrafo 1, artículo 32 de la Resolución 3951 de 2016	No exceder quince (15) días calendario
--	--	--

Frente a esta situación, se ha generado el fenómeno de judicialización de acceso a medicamentos a través de la acción de tutela consagrada en el artículo 86 de la Constitución colombiana de 1991 y definida como una acción judicial subsidiaria, residual y autónoma, dirigida a permitir el control constitucional de las acciones u omisiones de todas las autoridades públicas y que puede ser interpuesta por cualquier persona para la defensa pronta y efectiva de los derechos fundamentales (Botero, 2009). El fenómeno de judicialización de acceso a medicamentos ha impactado la sostenibilidad del sistema de salud y el presupuesto de la rama judicial. Existen varios factores involucrados en el incremento de la demanda de tutelas de salud, las EPS se interesan por el recobro, las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) por servicios específicos y la industria farmacéutica por la comercialización de medicamentos de alto costo y nuevas tecnologías (Gaviria, 2017). Así mismo, para los pacientes, los nuevos medicamentos crean expectativas adicionales sobre su impacto en su salud (Vargas *et al.*, 2019). Por otra parte, pero muy relacionado, se encuentra el hecho que los jueces acuden únicamente al criterio profesional del médico tratante, a la jurisprudencia previa en casos similares, a los propios accionantes y en muy pocas oportunidades solicitan concepto experto por parte del INVIMA (Gaviria, 2017), por el contrario, en varias oportunidades el INVIMA debe acatar las decisiones provenientes de fallos tutela.

Otras de las consecuencias negativas de la judicialización y relacionado con los intereses antes descritos de los actores involucrados en el sistema de salud, se encuentra la pharmaceuticalización del derecho a la salud, incremento en los costos operativos del sistema

de salud, la fragmentación de la atención médica al acatar al fallo que solo resuelve conceder los medicamentos y no toda la atención médica necesaria para un servicio integral.(Vargas *et al.*, 2019)

2.5 Regulación de precios de los medicamentos.

El Ministerio de salud y protección social, debe velar por la correcta asignación de precios de los medicamentos, por medio de la COMISIÓN NACIONAL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS, como se establece en sus funciones en el Decreto 4107 de 2011:

“(...) 11. Cumplir las funciones inherentes a la participación del Ministerio de Salud y Protección Social en la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, así como prestar el apoyo que requiera dicha Comisión para el desarrollo de sus funciones (...)” (Decreto 4107, 2011)

La Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, es el órgano que ejerce el control del precio de los medicamentos desde dos modalidades: Régimen de Libertad vigilada y régimen de control directo, de acuerdo con lo definido en la circular 3 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Circular 03, 2013) . El régimen de libertad vigilada, las entidades que participan en la comercialización del producto podrán determinar libremente el precio del medicamento, siempre y cuando informen sobre sus operaciones comerciales (VACCA, ACOSTA, & RODRIGUEZ, 2011). El régimen de Control directo, se encuentra determinado por la Comisión Nacional, quienes definen precio de venta máximo para la comercialización del

medicamento incluido en esta modalidad. El listado se emite periódicamente y se incluyen aquellos medicamentos con mercado relevante. Para clasificar los medicamentos, se exige el reporte de los precios de venta por parte de los diversos actores en el Sistema de Información de Medicamentos (SISMED)⁴ del Ministerio de Salud y Protección Social.(Circular 03, 2013)

En la actualidad, los reportes se hacen de acuerdo con lo establecido en la Circular 02 de 2011 (Circular 02, 2012). El cálculo del precio de referencia se hace a partir de un grupo homogéneo de medicamentos, es decir, un grupo con el mismo principio activo, concentración, forma farmacéutica. Para hacer esta agrupación se conformaron grupos de Códigos únicos de medicamentos- CUM, partiendo de la Clasificación Anatómica Terapéutica, la cual se otorga a los medicamentos por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, seguido de un consecutivo que diferencia cada una de las presentaciones comerciales en la obtención del registro sanitario (Circular 02, 2012). Los medicamentos vitales no disponibles no cuentan con CUM por no tener registro sanitario.

Hasta la fecha, los medicamentos vitales no disponibles que cuentan con exención de registro sanitario, no realizan reporte a SISMED, quedando excluidos en cualquiera de las dos modalidades, por lo que no hay control de precios impartido para estos por parte del ministerio. Sin embargo, el 6 de agosto de 2018 el Ministerio de Salud y Protección Social emitió la Circular externa 6 de 2018, en la cual se establece un nuevo anexo técnico para

⁴ El SISMED es una herramienta en la regulación de precios, que busca controlar de manera efectiva los precios de los medicamentos en la cadena de comercialización. (MINSALUD, 2016) <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/ejemplo-estructura-reporte-sismed.pdf>

realizar el reporte de los precios de compra, de venta, el número de cantidades compradas y vendidas y los recobros de los medicamentos al sistema de información de precios, SISMED, y se estableció que todos los medicamentos que se comercializan en el país, incluidos los vitales no disponibles, serán objeto de reporte a partir del 1 de enero de 2020 (Circular 06, 2018)

3. Estado del arte: Los medicamentos “*Homeless*” u “*Orphan Drugs*”

De acuerdo con Prieto y Clols, el término “Orphan Drug” fue usado la primera vez por George P. Provost, farmacéutico de hospital estadounidense, quien en 1968 publicó una editorial en el *American Journal of Hospital Pharmacy*, denominado “*Homeless*” or “*Orphan Drug*” (Prieto & Clols, 2016). George P. Provost, se interesó en realizar la publicación anteriormente mencionada, ante la aprobación de la reforma *Amendements to the Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act de 1938*, conocida como la enmienda de Kefauver-Harris⁵, en la que se le concedió autoridad a la FDA para que exigiera pruebas de eficacia antes de aprobar un nuevo medicamento (Greene & Podolsky, 2012) y que la facultó para que realizará una revisión de los medicamentos comercializados entre 1938 y 1962. Este programa, conocido como The Drug Efficacy Study Implementation program - DESI, arrojó que solo un 12% de los medicamentos cumplía con todos los requisitos de eficacia y el 40% eran menos efectivos de lo establecido en la normativa, lo que llevó al retiro del mercado de muchos medicamentos que eran comercializados en ese momento (Prieto & Clols, 2016).

El editorial “*Homeless*” or “*Orphan*” *Drugs*, (Provost, 1968) trató el problema que existía en la práctica farmacéutica con el uso de sustancias catalogadas como medicamentos pero que no contaban con la autorización, denominándolas con el término de “homeless” u

⁵ La enmienda de Kefauver-Harris fue aprobada en atención al escándalo mundialmente conocido de los eventos adversos presentados por el uso de la talidomida en mujeres embarazadas, aunque el Senador Estes Kefauver, Miembro de la Cámara de Representantes de los Estados Unidos, comenzó su investigación con los precios que administraba la industria farmacéutica para vender medicamentos a finales del 1950, también abordó la relación entre patentes e innovación terapéutica, licencia obligatoria y eficacia de los medicamentos.

“Orphan Drugs”, el autor indicó en el texto la situación de varios fármacos rotulados para propósitos diferentes a usos médicos y que a pesar de eso eran usados en humanos. Así mismo indicó que por su baja rentabilidad no eran introducidos al mercado (Provost, 1968).

En 1975, Walshe empieza a hablar acerca de la penicilamina, como un medicamento “huerfano” para el tratamiento de la enfermedad de Wilson⁶ e indicaba que también era válido para otras intoxicaciones con metales pesados y para otras enfermedades no relacionadas (Prieto & Clols, 2016).

En 1975, Lyle seguida de la tesis de Walshe, caso Penicilamina, indicó que existía un vacío terapéutico para diferentes patologías y se tenía que reconocer que el problema de los medicamentos huérfanos era de tipo económico por el costo de los estudios y la dificultad para desarrollarlos por contar con pocas personas diagnosticadas con la patología (Prieto & Clols, 2016).

En 1978, el comisionado de la FDA en una publicación en el *New England Journal of Medicine* (Kennedy, 1978) manifestó que existía un vacío terapéutico y destacaba las limitaciones del desarrollo de medicamentos huérfanos, proponiendo estudiar la legislación vigente con el fin de apoyar la investigación y formación en farmacología clínica para llevar a cabo ensayos con el fin de tratar enfermedades huérfanas. Durante ese mismo año el Dr. van Woert enfatizó en los mismos problemas indicados por Lyle con una publicación

⁶ La enfermedad de Wilson es una enfermedad metabólica autosómica recesiva rara o “huérfana” que resulta de las mutaciones en el gen ATP7B, y que se ha mapeado en el cromosoma 13q14. El gen ATP7B, que se expresa más abundantemente en el hígado y es responsable de la excreción de cobre biliar. Debido a defectos en este gen, el cobre se acumula en varios órganos, especialmente el hígado, el cerebro (ganglios basales) y las córneas. Clínicamente, los pacientes presentan síntomas predominantemente hepáticos, psiquiátricos y neurológicos, especialmente distonía, temblor y parkinsonismo. (Teive et al., 2017)

titulada *Profitable and Nonprofitable Drugs*, apoyada por Jim Russi, vocero de Pharmaceutical Manufacturers Association (Prieto & Clois, 2016).

En 1979, en los Estados Unidos, el senado aprobó la *Drug Regulation Reform Act*, en la cual se asignaba un fondo para la investigación de medicamentos con poco valor comercial, proporcionaba un mecanismo que facilitaba la introducción de medicamentos seguros y efectivos en el sistema de atención médica (Blake, 1978). De igual manera el *National Center Institute of the National Institute of Health* (NIH), dispuso de un presupuesto para apoyar ensayos preclínicos de productos contra el cáncer y el centro para el control de enfermedades inició la comercialización de medicamentos para tratar enfermedades infecciosas no comunes (raras) (Prieto & Clois, 2016).

En 1980, el Dr van Woert insistió en la necesidad de que el congreso legislara sobre los posibles incentivos que se le podían dar a los laboratorios para el desarrollo de medicamentos con poco interés comercial o baja rentabilidad. Thomas Althuis, farmacéutico de la empresa Pfizer en Nueva York, en ese mismo año, en una carta publicada en el *The New England Journal of Medicine* (Althuis, 1980), intentó demostrar como representante de la industria farmacéutica que existía un interés por parte de los laboratorios, el Congreso y la FDA por desarrollar medicamentos huérfanos, sostuvo que no solo a la industria le interesaba las ventas o las ganancias, e indicaba que la cuarta parte de los medicamentos en el mercado era ofrecidos como “servicio público” (Prieto & Clois, 2016). El Doctor van Woert le respondió informándole que la diputada Elizabeth Holtzman había presentado en el Congreso una propuesta de creación de una oficina para estimular el desarrollo de medicamentos contra enfermedades huérfanas, ofreciendo incentivos como financiación,

seguros de responsabilidad, negociaciones entre el gobierno y agencias privadas para facilitar el desarrollo. (Prieto & Clois, 2016).

En el año 1981, Carolyn H. Asbury y Paul D. Stolley en la publicación “*Orphan drugs: Creating a Policy*”, concluían que se debía realizar un esfuerzo permanente para conciliar una política de medicamentos huérfanos “económicamente viable, socialmente aceptable, científicamente factible, políticamente apetecible y legalmente equitativa” (Asbury & Stolley, 1981).

En 1983, se proclama la ley de *Orphan Drug Act (ODA)*, en los Estados Unidos, con el fin de estimular el desarrollo de medicamentos huérfanos y mejorar la delicada situación de pacientes con enfermedades raras o huérfanas (Herder, 2017).

Por su parte, la Unión Europea, en 1985, luego de la proclamación de la *Orphan Drugs Act*, empezó a abordar el tema de los medicamentos huérfanos, y desarrolló el Simposio *Orphan Diseases and Orphan Drugs* organizado por los doctores I.H. Scheinberg del Abert Einstein College of Medicine y JM Walshe de la Universidad de Cambridge. En 1987 se celebró en Bruselas el Congreso Health Orphans, patrocinado por Prospective et Santé Publique, en el que se planteó a los medicamentos huérfanos como instrumento para promover la innovación farmacéutica (Prieto & Clois, 2016).

Paul Janssen, de la compañía belga Janssen-Pharmaceutics en ese mismo año, calificó a la ley *Orphan Drug Act* como “defectuosa”, indicando que para algunos medicamentos se requería mayor control al afectar a una gran cantidad de la población a diferencia de aquellos de uso específico que, de acuerdo con su criterio, era innecesario (Prieto & Clois, 2016).

La Unión Europea, también vio la necesidad de establecer una legislación sobre medicamentos para enfermedades raras, por lo que aprobó la Posición Común (CE) No. 3/94 y en la Decisión No. 1110/94/CE del Parlamento Europeo (Decisión nº 1110/94/CE, 1994) y del Consejo de 26 de abril de 1994, en la cual se estipuló la constitución de un banco de medicamentos huérfanos (Prieto & Clols, 2016). En 1995, los colectivos farmacéuticos y asociaciones de enfermos crearon la Federación Española de Enfermedades Raras y en el año 2000 se realizó el I Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. En 1999, el parlamento europeo y el consejo sobre los medicamentos huérfanos aprueba la propuesta y posterior autorización del reglamento para los medicamentos huérfanos Reglamento (CE) No. 141/2000 del 22 de enero de 2000. En este reglamento se contempla la creación del comité de medicamentos huérfanos (COMP) y una serie de incentivos para la producción de estos fármacos (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018).

Actualmente, la definición o el uso dado a los medicamentos huérfanos no ha cambiado, siguen siendo aquellos que se utilizan para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades de baja prevalencia o enfermedades huérfanas (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018a). Al ser patologías poco frecuentes en la población, la industria farmacéutica durante gran parte de la historia careció de interés inversionista en investigación y desarrollo al evidenciar que el retorno económico en pos-comercialización era muy bajo por la baja prevalencia, no obstante, como medidas correctivas y preventivas los gobiernos a través de sus legislaciones y agencias sanitarias se han interesado en desarrollar reglamentos específicos para favorecer e incentivar el desarrollo de ese tipo de medicamentos (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018a). Al parecer los incentivos establecidos han dado excelentes resultados, tanto así, que la

industria farmacéutica productora de medicamentos Huérfanos es hoy en día más rentable que la industria productora de medicamentos no huérfanos, es decir que el incentivo está beneficiando en exceso la industria, pasando de ser un mercado poco rentable a ser demasiado rentable. (Hughes & Poletti-Hughes, 2016)

Con base en lo anterior y en vista del incremento en el desarrollo de este tipo de medicamentos a partir del 2000, posterior a la publicación del reglamento CE 141/2000 en el año 1999, se destacó un notable incremento en el generando aumento en los costos para los sistemas de salud de los países, provocando un debate sobre las políticas de salud para enfermedades raras y sobre el recobro de los medicamentos utilizados en este tipo de patologías. (Henrard & Arickx, 2016)

En Colombia, en el año 2004, se firmó el Decreto 481 de 2004 “Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país”, éste se expide con la intención de incentivar la comercialización de los *“medicamentos indispensables e irremplazables para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes.”*, fomentando la disponibilidad al no requerir registro sanitario para su producción, importación y comercialización (Sandoval *et al.*, 2008).

Por lo tanto, el desarrollo y reconocimiento de los medicamentos huérfanos se encuentra ligado a la identificación de las enfermedades catalogadas como huérfanas, que al tratar de buscar tratamientos farmacológicos para este tipo de patologías con pocas alternativas terapéuticas han recibido el nombre de “medicamentos huérfanos” (Carbajal, 2015).

En el 2014, la Unión Europea identificó las enfermedades Huérfanas-Raras más destacadas entre las que se encuentran las siguientes: (Carbajal, 2015)

- Ausencia bilateral congénita de conductos deferentes,
- Lupus eritematoso cutáneo,
- Síndrome de poliposis hiperplásica,
- Síndrome de Noonan,
- Obesidad debida a la deficiencia de receptor de melanocortina 4
- Conducto arterioso persistente;
- Seguido por el cáncer gástrico
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
- Tumores germinales seminomatosos de testículo) y
- Deficiencia congénita de globulina fijadora de tiroxina entre otros.
- Hemofilia
- Distrofia muscular de Duchenne,
- Sarcoma de Ewing
- Enfermedad de Von Hippel-Lindau

En el 2008, en la publicación “Medicamentos Vitales No Disponibles: Análisis De Reglamentación Nacional E Internacional, Propuesta De Actualización Del Listado Nacional” (Sandoval *et al.*, 2008), los autores indican que para esa fecha (Año 2008) en Colombia existían más de 5000 enfermedades huérfanas, de las cuales 80% eran de tipo genético y destacaban que los medicamentos disponibles hasta ese momento se habían enfocado en gran parte al desarrollo de los diferentes tipo de cáncer y en poco porcentaje a las enfermedades metabólicas. (Sandoval *et al.*, 2008)

En el año 2010, se aprobó la Ley 1392 modificada por la Ley 1438 de 2011, que define a las enfermedades huérfanas como “aquellas que son crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. Las enfermedades olvidadas son propias de los países en desarrollo y afectan ordinariamente a la población más pobres y no cuentan con tratamientos eficaces o adecuados y accesibles a la población afectada” (Ley 1438, 2011, p. 14).

En cumplimiento del Decreto 1954 de 2012, (Decreto 1954, 2012) se realizó un censo para determinar las enfermedades huérfanas más diagnosticadas y se detectaron las siguientes(Carbajal, 2015):

- Déficit Congénito del Factor VIII
- Miastenia Grave
- Enfermedad de Von Willebrand
- Estatura Baja por Anomalía Cualitativa de la Hormona de Crecimiento
- Displasia Broncopulmonar
- Fibrosis Quística
- Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa
- Síndrome de Guillan Barré
- Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática o Familiar
- Enfermedad de Von Willebrand Adquirida

Posteriormente, en la Resolución 2048 de 2015 (Resolución 2048, 2015), el Ministerio de Salud y Protección Social identificó 2149 enfermedades huérfanas publicadas, no

obstante, el listado de enfermedades huérfanas es dinámico por los cambios que pueden existir en la salud pública de los colombianos y a finales del año 2018 en la Resolución 5265 de 2018 se incluyeron 49 enfermedades huérfanas adicionales, dando un total de 2198 enfermedades huérfanas reconocidas en el sistema de salud Colombiano (Resolución 5265, 2018).

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Analizar la regulación de medicamentos vitales no disponibles nacional e internacional y caracterizar las solicitudes de importación de medicamentos en calidad de vital no disponible, acorde al Decreto 481 de 2004, radicadas en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, en los años 2016 y 2017.

4.2 Objetivos específicos

- Analizar la legislación sanitaria a nivel mundial de los medicamentos vitales no disponibles, estableciendo diferencias y similitudes con respecto a la normatividad colombiana.
- Caracterizar las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017, teniendo en cuenta el tipo de solicitud, Decisión tomada frente a la solicitud, importador, los principios activos solicitados, EAPB-vinculación al sistema general de seguridad social en salud, médico prescriptor, diagnóstico e indicación reconocida del principio activo.
- Cuantificar los costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud asociados al recobro de medicamentos importados como vitales no disponibles solicitados por vía judicial, teniendo en cuenta el número y fecha de fallo de tutelas recibidas por cada año vs el valor recobrado, los diagnósticos reportados vs valor recobrado y el valor promedio de la unidad del medicamento.

5. Metodología

5.1 Diseño de investigación

Se realizó una investigación cuali-cuantitativa, que consistió en las siguientes etapas:

- Análisis de la regulación nacional e internacional, analizando semejanzas y diferencias (componente cualitativo).
- Caracterización de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017, teniendo en cuenta el tipo de solicitud, decisión tomada frente a la solicitud, importador (tipo de sociedad), principios activos solicitados, EAPB-vinculación en el sistema de seguridad social (contributivo, subsidiado o excepción), médico prescriptor y diagnósticos (componente cuantitativo).
- Cuantificación de los costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud asociados al recobro de medicamentos importados como vitales no disponibles solicitados por vía judicial, teniendo en cuenta el número y fecha de fallo de tutelas recibidas por cada año vs el valor recobrado, los diagnósticos reportados vs valor recobrado y el valor promedio del gasto en salud (componente cuantitativo).

A continuación, se describe la metodología empleada en cada una de ellas.

5.1.1 Análisis comparativo de la regulación nacional e internacional sobre medicamentos huérfanos o vitales no disponibles.

Se realizó una revisión bibliográfica de la normatividad sobre medicamentos huérfanos en países de referencia, para identificar las similitudes y diferencias con la normativa colombiana. Inicialmente se consultó en las páginas de las agencias sanitarias y ministerios

de salud o de las que hiciera sus veces y continuamente se indagó por publicaciones relacionadas con las políticas establecidas en cada país. Esta búsqueda fue realizada a través de PubMed, Sistema Nacional de Biblioteca – Sinab de la Universidad Nacional de Colombia y en Google Académico.

Se verificó la normatividad sanitaria vigente en cada país con relación a los medicamentos huérfanos o equivalentes. Seguidamente se realizó una comparación para establecer semejanzas y diferencias con relación a la definición del término, el año de emisión de la normatividad, su objetivo, los requisitos exigidos por las agencias sanitarias (normatividad sanitaria) y quien financia el costo del medicamento en cada país objeto de estudio.

5.1.2 Caracterización de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017.

Se realizó una caracterización de las solicitudes de medicamentos en calidad de vitales no disponibles radicadas en el INVIMA en los años 2016 y 2017. La muestra fue determinada por la totalidad de las solicitudes recibidas en el INVIMA durante el periodo de estudio definido. Las variables consideradas en este análisis descriptivo fueron tipo de solicitud, decisión tomada frente a la solicitud, importador (tipo de sociedad), principios activos solicitados, EAPB- tipo de vinculación al sistema de salud, especialidad del médico prescriptor, cantidad de prescripción por médico, diagnósticos e indicación del principio activo. Las variables fueron analizadas por estadística descriptiva, con el uso de software Microsoft Excel ® 365

5.1.3 Cuantificación de los costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud asociados al recobro de medicamentos importados como vitales no disponibles solicitados por vía judicial

Para la cuantificación de los costos se realizó el análisis de la base de datos de cobros de medicamentos vitales no disponibles solicitados por tutela reportados por la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social- ADRES durante los años 2016-2017, teniendo en cuenta el número y fecha de fallo de tutelas recibidas por cada año vs el valor recobrado, los diagnósticos reportados vs valor recobrado y el valor en el gasto en salud. Las variables fueron analizadas por estadística descriptiva, con el uso de software Excel® 365

5.1.4 Acceso a las bases de datos.

Para tener acceso a las bases de datos citadas en el análisis cuantitativo se solicitó tanto al INVIMA, como a la ADRES acceso a la información, partiendo de lo estipulado en el Artículo 7. Disponibilidad de la información de la Ley 1712 de 2014. *“Por medio de la cual se crea la Ley de Transparencia y del Derecho de Acceso a la Información Pública Nacional y se dictan otras disposiciones”* (Ley 1712, 2014))

6. Resultados y discusión

6.1 Análisis comparativo de la regulación nacional e internacional sobre medicamentos huérfanos o vitales no disponibles

Se analizó la legislación sanitaria relacionada con los medicamentos huérfanos o vitales no disponibles establecida en la Unión Europea y en Estados Unidos, como puntos de referencia respecto al tema, adicionalmente, se eligieron cuatro países más: España, para analizar la implementación local de la regulación establecida dentro de la Unión Europea por la EMA; México, Argentina y Chile, por ser países latinoamericanos, países en vía de desarrollo, al igual que Colombia, para evidenciar la situación de este tipo de medicamentos en Latinoamérica.

Seguidamente, se describe la situación de los medicamentos vitales no disponibles en Colombia, los requisitos, procedimientos y las implicaciones comerciales y económicas en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Por último, se realiza la comparación entre todos los países con respecto a la situación evidenciada en Colombia.

6.1.1 Unión Europea: Medicamento Huérfano

En la Unión Europea son catalogados como medicamentos huérfanos aquellos destinados al tratamiento, prevención, diagnóstico de enfermedades críticas y riesgosas que tienen una prevalencia no superior a 5 casos por cada 10.000 habitantes (Henrard & Arickx, 2016). Estos medicamentos durante gran parte de la historia han sido poco comercializados por su

bajo rendimiento, debido a que en su gran mayoría no se justifica en términos financieros la inversión en investigación y desarrollo con lo recaudado en su comercialización por la poca prevalencia (Dal-Ré, 2017). Sin embargo, con el tiempo la situación ha evolucionado con la contribución de entidades públicas y privadas, académicas e industria quienes ha impulsado la investigación en medicamentos huérfanos en los principales países de la Unión Europea (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018a).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha desempeñado un papel muy importante en facilitar procedimientos para gestionar la autorización de medicamentos huérfanos para enfermedades raras y con poca prevalencia, medidas que comenzaron con la aprobación del Reglamento Europeo 141/2000 que creó el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018a). El comité de Medicamentos huérfanos (COMP) de la EMA, está conformado por una red de expertos, quienes se encargan de revisar las solicitudes de asignación de huérfanos en un plazo máximo de 90 días, seguidamente la EMA envía el concepto del COMP a la Comisión Europea⁷ responsable de otorgar la designación de huérfano (Nagore, Lacalle, & Arteché, 2008).

Por otra parte, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), se encarga de la autorización de comercialización (EMA, 2018). Los interesados en obtener una designación de medicamento huérfano deben diligenciar y presentar el formulario *Application for orphan*

⁷ Comisión Europea: es un órgano ejecutivo de la Unión Europea, responsable de elaborar propuestas de nueva legislación y de aplicar las decisiones del parlamento Europeo y consejo de la Unión Europea. (Unión Europea, 2019)

medicinal product designation, justificando la indicación del medicamento, los estudios y datos clínicos ante la EMA de forma gratuita (Unión Europea, 2019). A esta solicitud se le asigna dos coordinadores: un miembro del Comité de Productos Medicinales Huérfanos (COMP) y un administrador científico de la secretaria de la EMA. Cada coordinador prepara un informe que se socializa y se discute con los miembros del COMP. El COMP durante los 90 días establecidos envía el concepto a la Comisión Europea, quien emitirá un dictamen en los siguientes 30 días con base en el comunicado presentado por la EMA que, en caso de ser afirmativo, la comisión europea publica el nuevo producto en el registro comunitario de medicamentos huérfanos designados.

Las empresas que invierten en investigación y desarrollo de medicamentos designados como huérfanos cuentan con los siguientes incentivos (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018a):

- *Protocol Assistance*: acceso al asesoramiento científico por parte de la EMA.
- Procedimiento centralizado: reducción de las tasas para la obtención de la autorización de comercialización de medicamentos huérfanos designados por la Agencia Europea (EMA).
- Exclusividad de mercado: exclusividad de mercado durante diez años que confiere protección contra fármacos similares autorizados en la Unión Europea para la misma indicación terapéutica. Excepciones: acuerdo con el sponsor, falta de suministro, si el nuevo fármaco similar demuestra ser clínicamente superior. Se añaden dos años adicionales si la indicación terapéutica autorizada está destinada a la población pediátrica.

- Incentivos nacionales en los diferentes países de la Unión Europea incluyendo estrategias de apoyo a la Investigación y desarrollo y políticas de acceso a tales medicamentos por parte de los Sistemas Nacionales de Salud.
- Programas de investigación comunitarios en el marco de la agenda Horizonte 2020⁸ de la Comisión Europea

En la tabla 3 se describen los Antecedentes legales más representativos de la Unión Europea en la regulación de medicamentos huérfanos.

Tabla 3. *Normativa sobre medicamentos huérfanos de la Unión Europea.*

⁸ Agenda horizonte 2020 es un programa de investigación e innovación con fondos disponibles con la finalidad de generar más avances, descubrimientos y novedades para garantizar la competitividad global de Europa. (Comisión Europea, 2013)

<i>Legislación</i>	<i>Referente:</i>	<i>Establece:</i>
Reglamento (CE) no 141/2000 (22 de enero de 2000.)	Reglamento sobre huérfanos	<ul style="list-style-type: none"> - Establece el <u>procedimiento de la Unión Europea para la designación de medicamentos huérfanos.</u> - Establece los <u>incentivos</u> para el desarrollo y comercialización de <u>medicamentos huérfanos</u> designados. - Establece el <u>Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP)</u>.
Reglamento (CE) no 847/2000 (28 de abril de 2000)	Disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Establece las normas de desarrollo. - Establece definiciones esenciales para la aplicación del Reglamento de huérfanos.

Reglamento (CE) no 726/2004 (31 de marzo de 2004)	Marco legal para la autorización y supervisión centralizada de medicamentos para uso humano y veterinario y establece la Agencia Europea de Medicamentos	Establece que todas las autorizaciones de comercialización de <u>medicamentos huérfanos</u> en la UE deben seguir el procedimiento de autorización centralizado.
<u>Reglamento (CE) n° 507/2006 (29 de marzo de 2006)</u>	Marco jurídico para la concesión de una autorización de comercialización condicional a medicamentos que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n° 726/2004	Establece que los <u>medicamentos huérfanos</u> pueden recibir una <u>autorización de comercialización condicional</u> dentro de este marco legal.
Reglamento (CE) no 1901/2006 (12 de diciembre de 2006)	<u>Medicamentos</u> para uso pediátrico	Establece que el período habitual de exclusividad en el mercado para medicamentos huérfanos puede extenderse a doce años si los resultados del estudio se presentan de conformidad con un plan de investigación pediátrica acordado en el momento de <u>la autorización de comercialización</u> .

Reglamento (CE) no 2049/2005 (15 de diciembre de 2005)	Reglamento sobre el pago de tarifas y la recepción de asistencia de la EMA por parte de las <u>micro, pequeñas y medianas empresas</u> (PYME)	Establece que <u>el asesoramiento científico</u> y los servicios científicos para <u>medicamentos huérfanos</u> designados serán proporcionados por la EMA a las PYMES de forma gratuita.
Anuncio de la Comisión 2016 / C 424/03 (18 de noviembre de 2016,	<u>Aviso de la Comisión sobre la aplicación de los artículos 3, 5 y 7 del Reglamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos (2016 / C 424/03)</u>	Establece que es destinado a facilitar los criterios de designación), el procedimiento para la designación y eliminación del registro y la autorización de comercialización de la Unión del Reglamento (CE) no 141/2000. El aviso sustituye a la Comunicación 2003 / C 178/02 de 29 de junio de 2003.

La Agencia Europea de Medicamentos tiene publicado el listado⁹ de los medicamentos asignados y retirados como huérfanos previa evaluación de la COMP; a corte año 2018 la Unión Europea en su historial asignó 1601 medicamentos (Unión Europea, 2019).

La asignación de medicamentos huérfanos se realiza a nivel europeo por medio de la EMA, la autorización de comercialización, la asignación de precios y los reembolsos se realizan a

⁹ Información disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=n

nivel nacional, variando entre los países de la Unión Europea. (Young, Soussi, & Toumi, 2017).

6.1.2 Estados Unidos: Medicamentos Huérfanos

Estados Unidos ha sido uno de los países que se ha preocupado por establecer políticas para regular la designación de medicamentos para enfermedades de poca prevalencia, denominados huérfanos (Sandoval *et al.*, 2008). En el año 1983, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), emitió acta de medicamentos huérfanos (Orphan Drugs Act; Public Law 07-414), en la cual se estableció inicialmente el concepto de medicamento huérfano de acuerdo con la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, con el paso de los años el concepto se amplió a producto huérfano con posteriores enmiendas y en éste se agruparon medicamentos, servicios médicos, biológicos y dietas médicas. Posteriormente, en el año 2013, la FDA emitió un concepto sobre los medicamentos huérfanos, en donde se hace claridad del lenguaje normativo y establece ítems para mejorar la designación de medicamentos huérfanos (Orphanet, 2019).

Los Estados Unidos definen los medicamentos huérfanos como aquellos que son empleados en enfermedades de poca prevalencia, es decir, que afectan a menos de 200.000 personas en el país, o que no serán rentables dentro de los 7 años siguientes a la aprobación de la FDA (FDA, 2019).

Es claro que las enfermedades huérfanas son de gran preocupación para el estado estadounidense, por lo cual la FDA, encontró importante definir los medicamentos necesarios para las patologías consideradas raras, que no se encuentran comercializados o que ni siquiera se encuentran desarrollados para reducir los costos e incentivar su producción y

comercialización. En la ley pública se destacan las recomendaciones para la investigación de medicamentos para enfermedades raras, las condiciones de designación de medicamento para enfermedades huérfanas, las condiciones de protección de medicamentos sin patentes para enfermedades raras, y los protocolos abiertos de investigación (Orphan Drugs Act, 1983).

El trámite establecido por la FDA, consta de una solicitud de designación de medicamento huérfano presentada por un patrocinador, quien adjunta dos copias de la siguiente información diligenciada, firmada y con fecha: (eCFR, 2019)

- Una declaración de la designación de medicamento huérfano para una enfermedad o afección rara, que debe especificarse con claridad.
- Nombre, dirección y toda la información de contacto.
- Nombre del medicamento (Nombre genérico, comercial, químico y fabricante si aplica)
- Descripción de la enfermedad.
- Descripción del principio activo y todos los estudios relevantes.
- Resumen regulatorio e historial de comercialización en los Estados Unidos y en otros países.

La FDA, determinará si el medicamento califica como huérfano, considerando los siguientes aspectos: (eCFR, 2019)

- Que el número de personas afectadas para la cual se desarrolla el medicamento cumpla con la definición de enfermedad huérfana.

- Que demuestre que no hay mayor expectativa en la comercialización del medicamento para compensar con los costos de investigación y desarrollo.

En la tabla 4 se presenta una comparación entre los incentivos establecidos entre la EU y EU (Hall & Carlson, 2014).

Tabla 4. *Comparación de los incentivos establecidos en la normativa sobre medicamentos para enfermedades huérfanas de Estados Unidos y la Unión Europea*

BENEFICIOS	UE	EU
Exclusividad de mercado	Por 10 años	Por 7 años
Protocolo de asistencia y seguimiento	Si	Si
Tarifas regulatorias reducidas/exentas	Si	Si
Crédito fiscal en ensayos clínicos	No	Si

Nota. Adaptado “The current status of orphan drug development in Europe and the US”, de Hall, A y Carlson, M., 2014, *Intractable & Rare Diseases Research*. 3(1):1-7.

Los medicamentos que cumplen con los criterios establecidos por la FDA, son designados como huérfanos. En la página de la FDA se puede consultar el listado de medicamentos con esta asignación por el nombre genérico, por indicación, por la fecha de designación y el estatus, el cual puede ser asignado y retirado. Al finalizar el año 2018, se encontraban 4860 medicamentos en el listado de la FDA¹⁰.

¹⁰ Esta información está disponible en:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm?StartRow=101&EndRow=125>

La financiación de los medicamentos huérfanos depende del tipo de modelo de sistema de salud con el que cuente el usuario. El sistema de salud pública en Estados Unidos es fragmentado, coexisten diferentes modelos, en su gran mayoría son financiados y manejados por el Gobierno Federal y Estatales, sin embargo, la mayoría de la población se encuentra en el sistema privado, en el cual, dependiendo del tipo de seguro, este cubre o no los medicamentos. Por lo tanto, el sistema de seguros de salud en Estados Unidos es voluntario y puede o no cubrir medicamentos (Stahl, 2009).

6.1.3 España: Medicamentos en Situaciones Especiales

España hace parte de la Unión Europea, por lo que la asignación de medicamentos huérfanos está a cargo de la EMA cumpliendo con el procedimiento anteriormente expuesto, sin embargo, una vez autorizado el medicamento por la EMA, la compañía debe solicitar asignación de código nacional (CN) ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Mestre, Iniesta, Trapero, Espín, & Brosa, 2019). Por lo tanto, no es garantía que los medicamentos autorizados por la EMA tengan la asignación del CN y mucho menos que estos sean comercializados en España, al año 2017 en estudio realizado por Mestre et al., de 100 medicamentos con la asignación de huérfanos por la EMA entre 2002 y 2017, 86 contaban para ese entonces con CN, y de estos, solo 54 se habían comercializado en España (Mestre *et al.*, 2019).

Por otra parte, en España, con el fin de garantizar la disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas, donde existiría el peligro de perder la vida, enfermedades graves, debilitantes y que no pudieran ser tratados satisfactoriamente con medicamentos autorizados

y/o comercializados en el territorio español, se emitió el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, “*Por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*”.

Los medicamentos en situaciones especiales hacen referencia a medicamentos no autorizados o fuera de las condiciones autorizadas y según esta norma se categorizan tres tipos de medicamentos en situaciones especiales (Real Decreto 1015, 2009) (García & Alonso, 2010):

- Medicamentos usados en investigación o uso compasivo: medicamentos usados en fase de investigación en pacientes que no hacen parte de un ensayo clínico.
- Medicamentos Extranjeros: Medicamentos no autorizados en España, pero sí aceptados en otros países, no obstante, no deben cumplir con la definición de uso compasivo en investigación.
- Medicamentos *Off-label*: Medicamentos indicados en distintas condiciones a las aprobadas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) permite el acceso de los medicamentos que cumplen con la definición de medicamentos en investigación o uso compasivo, a través dos procedimientos (Real Decreto 1015, 2009):

- Autorizaciones individualizadas.
- Autorizaciones temporales de utilización.

De acuerdo al artículo 8 del Real Decreto 1015/2009, las autorizaciones individualizadas se solicitan en la agencia con previo visto bueno de la Dirección del centro hospitalario donde es atendido el paciente. Los requisitos son los siguientes (Real Decreto 1015, 2009):

- Informe clínico del médico tratante que justifique la necesidad del medicamento solicitado en el paciente y por qué no cumple para que se trate bajo un ensayo clínico. Se debe especificar el tiempo de tratamiento.
- Conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que se requiera.
- Cantidad de medicamento solicitado.

De acuerdo con el artículo 9 del Real Decreto 1015/2009, las autorizaciones temporales de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, son concedidas por la agencia mediante una resolución. La autorización incluye las condiciones de uso del medicamento fuera del estudio clínico, en consecuencia, los establecimientos hospitalarios donde se administre el medicamento deben garantizar que el uso dado sea acorde a la autorización emitida por la agencia y debe tener el consentimiento informado por escrito del paciente antes de su administración. Así mismo, los hospitales deben comunicar a la agencia los pacientes que se acogen a este tipo de autorización (Real Decreto 1015, 2009):

El acceso a medicamentos *off-label* en España, se autoriza excepcionalmente cuando no existe más opción terapéutica disponible y el médico tratante justifica la necesidad del uso del medicamento. Así mismo, debe informar los posibles beneficios y los riesgos, contando

con el consentimiento firmado por el paciente previa administración del medicamento. Los requisitos establecidos por la agencia son los establecidos en la autorización anterior.

Los requisitos para solicitar la autorización del uso de medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países, está establecido en el artículo 17, del Real Decreto 1015 de 2009, que indica lo siguiente:

“(...) Artículo 17. Requisitos para solicitar la autorización del uso de medicamentos no autorizados en España, pero sí en otros países.

La Agencia podrá autorizar con carácter excepcional, el acceso a medicamentos no autorizados en España y destinados a su utilización en España cuando se den las siguientes condiciones:

a) Que no se encuentre el medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente.

b) Que no exista en España medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente. Asimismo podrá autorizar el acceso a medicamentos que estando autorizados en España no se encuentren comercializados, siguiendo los procedimientos que se establecen en este capítulo (...)”(Real Decreto 1015, 2009)

El procedimiento para el acceso a medicamentos no autorizados en España, pero sí en otros países se divide en dos:

- Acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.
- Acceso a medicamentos no autorizados en España a través de un protocolo de utilización.

Para el acceso individualizado, las consejerías de sanidad o centros designados por éstas o por la dirección del centro hospitalario, presenta la solicitud ante la agencia adjuntando la siguiente documentación (Real Decreto 1015, 2009):

- Prescripción médica, con un informe clínico que justifique la necesidad del medicamento en el tratamiento del paciente. Debe definir el tiempo de tratamiento.
- Cantidad solicitada
- Documentación científica que soporte el uso indicado en la patología.
- Consentimiento informado

El procedimiento para el acceso a medicamentos no autorizados en España a través de un protocolo de utilización está determinado por la misma agencia, ésta determina cuando una subpoblación de pacientes necesita un protocolo de utilización de un medicamento en particular. Adicionalmente, las consejerías de sanidad o centros designados por éstas o los centros hospitalarios son los encargados de informar ante la agencia la cantidad de medicamento que requieren (Real Decreto 1015, 2009).

Los medicamentos autorizados bajo esta modalidad de situación especial de “medicamentos extranjeros” son necesarios para satisfacer tres necesidades (Real Decreto 1015, 2009):

1. Aquellos medicamentos que no están y nunca han estado autorizados en España.

2. Aquellos que están autorizados, pero por problemas de suministro, temporalmente requieren de la autorización para cubrir la necesidad puntual.
3. Aquellos medicamentos autorizados, pero por falta de interés comercial no se comercializan a gran escala.

Es importante mencionar que el precio de comercialización de los “Medicamentos Extranjeros” es similar al precio del medicamento sustituto en España, donde aplique, para estos casos, si existe una diferencia en el precio, los laboratorios titulares asumen la diferencia, de no ser así, se busca la oferta más baja en el mercado internacional. (AEMPS, 2015)

En el artículo “El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria” (García & Alonso, 2010), los autores describen cómo a partir de la emisión del Decreto 1015/2009, el Estado Español proporciona una amplia cobertura legal a los medicamentos no legislados hasta ese momento, además, manifiestan la responsabilidad a la que se enfrentan los médicos tratantes al sobrellevar la responsabilidad absoluta frente a la prescripción y utilización de los medicamentos (García & Alonso, 2010).

En el año 2014, cinco años después de la emisión del Real Decreto 1015/2009, en la Publicación “Acceso al medicamento y derecho a la protección de la Salud: régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea”, el profesor Francisco Miguel Bombillar Sáenz de la Universidad de Granada, España, realiza un análisis del acceso a los medicamentos partiendo de la premisa que éste es un pilar fundamental para garantizar el derecho a la protección de la salud, establecido en el artículo 43 de la constitución Española (Bombillar, 2014). En su estudio determinó que, de acuerdo a lo informado por el Ministerio

de Sanidad, durante el año 2008 se autorizaron 60.000 solicitudes ante la AEMPS, de las cuales un 50% fueron referidas a medicamentos extranjeros, en un 35% a medicamentos en condiciones distintas a las previstas en la ficha técnica y en un 15% a medicamentos en investigación. De igual forma, la mayoría de los medicamentos autorizados eran oncológicos, neurológicos, oftalmológicos y dermatológicos, campo de las enfermedades raras donde hay un mayor número de petición de autorizaciones de uso compasivo (Bombillar, 2014).

Consultada la página web de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios, no se evidencia listado publicado de los medicamentos que han sido autorizados bajo condiciones especiales.

Con respeto al proceso de fijación de precio y financiación de un medicamento en España comienza oficialmente una vez que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza su comercialización a través de CHMP. La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia gestiona el proceso de fijación y financiación y solicita la presentación de la documentación al titular de la autorización de comercialización (TAC) con el fin de iniciar el proceso. Una vez que la Dirección General toma una decisión sobre la financiación de un nuevo fármaco, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) fija su precio, una decisión que será posteriormente ratificada por la Dirección General (Pinyol, Valmaseda, Gómez-Ulloa, Solozabal, & Restovic, 2015). La definición del precio se realiza por un acuerdo de sostenibilidad en el que se tiene en cuenta el riesgo compartido, techo máximo gasto, coste máximo paciente y el acuerdo precio volumen.

Entre el 2008 y 2013 sólo 13 de 36 medicamentos clasificados como medicamentos huérfanos por la EMA recibieron fijación de precio y financiación en España, con precio más alto del promedio (Pinyol *et al.*, 2015).

6.1.4 México: Medicamentos Huérfanos

En el caso de México, se contempla la modalidad de medicamento huérfano, según lo definido en el Decreto *por el que se adicionan los artículos 224 BIS y 224 BIS 1 a la Ley General de Salud*, emitido el 18 de enero de 2012 (Decreto por el que se adicionan los artículos 224 Bis y 224 Bis 1 a la Ley General de Salud., 2014) “*Artículo 224 Bis.- Medicamentos huérfanos: A los medicamentos 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 10, 000 habitantes*”

El proceso de obtención de reconocimiento se basa en el siguiente paso a paso: inicialmente se presenta la solicitud de reconocimiento, se realiza una evaluación de los documentos administrativos y legales (identidad, pureza y estabilidad), seguidamente se emite una resolución donde se requiere, se niega o se autoriza. El otorgamiento del reconocimiento tiene una vigencia de 2 años y de acuerdo con un análisis realizado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS, autorizó el reconocimiento de 79 medicamentos huérfanos hasta el año 2017. (COFEPRIS MMHH, 2018)

Para estos medicamentos, el gobierno por medio de la Comisión Federal para Protección Contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS, ha dispuesto un trámite que genera la autorización de importación sin necesidad de obtener registro sanitario, trámite automático y sin costo.

Adicionalmente, con la adición del Decreto, el gobierno buscó que por medio de las secretarías de salud se implementen las medidas y acciones que impulsen la comercialización de los medicamentos huérfanos asequibles (*COFEPRIS MMHH*, 2018).

La definición de medicamento huérfano fue establecida en México recientemente, por lo que a la fecha existe mucha ambigüedad, lo cual ha permitido que algunos de estos sean financiados por el sistema de salud y otros no. En México se definen las listas positivas de insumos o tecnologías, en las cuales se incluye los medicamentos susceptibles de ser financiados con los recursos públicos (*Sourdis et al.*, 2018). Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos huérfanos en México no cuentan con registro, solo se les otorga un reconocimiento que permite la importación por lo que no se encuentran susceptibles de ser financiados (*Sourdis et al.*, 2018).

6.1.5 Argentina: Registro Sanitarios Bajo Condiciones Especiales / Medicamentos No Registrados

En Argentina, la situación es muy similar a lo planteando en otros países. El Ministerio de Salud, el 07 de agosto de 2012 en la Disposición No 4622, definió a las enfermedades poco frecuentes, como aquellas que su prevalencia es igual o inferior a 1 en 2000 personas, para las cuales son utilizados medicamentos conocidos como huérfanos. En las consideraciones de esta disposición se manifiesta explícitamente la necesidad que tenía el Gobierno Argentino de establecer un procedimiento para tramitar las solicitudes de medicamentos seguros para tratar enfermedades poco frecuentes, los cuales son autorizados bajo condiciones especiales (Disposición 4622, 2017).

Las solicitudes de autorización bajo condiciones especiales deben contar con la siguiente información: (Disposición 4622, 2017)

- Fases de investigación tempranas (Fases preclínica, Fase I y/o II), resultados de ensayos clínicos, y evidencia fehaciente y completa que el medicamento cuyo registro se solicita ha sido categorizado como “medicamento huérfano”, o destinado para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existen tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados.
- Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad, donde se pueda evaluar el riesgo - beneficio del tratamiento
- Inclusión en un plan de farmacovigilancia intensiva.
- Informes periódicos ante la Dirección de Evaluación de Medicamentos de la Administración Nacional, con los registros obtenidos en el marco del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad del producto.
- Consentimiento informado por escrito, otorgado por el paciente o sus representantes legales, sobre el alcance de los beneficios y riesgos del tratamiento.

Adicionalmente, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) puede requerir cualquier otra evidencia y/o documentación complementaria que resulte necesaria para la evaluación del trámite (Disposición 4622, 2017).

Por otra parte, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) emitió en el año 2017 la Disposición DI-2017-10874-APN-ANMAT#MS, en la que se dispone aprobar el régimen de acceso a excepción a medicamentos no registrados (RAEM-NR), en este se establece el procedimiento para la aprobación de importación de medicamentos no registrados en el país destinados al tratamiento de un paciente individual para el que no exista disponible un registro de un producto idéntico, similar o alternativa terapéutica adecuada (Disposición 10874, 2017).

El RAEM-NR, adicional a lo mencionado anteriormente, se aplica también cuando el paciente se encuentra en riesgo serio de perder la vida o con posibles secuelas graves y se requiera un medicamento que se encuentre en investigación clínica avanzada con información suficiente que permita evidenciar el balance riesgo beneficio para el paciente (Disposición 10874, 2017).

Entre los requisitos para realizar la importación en el marco del RAEM-NR está que el paciente se encuentre adherido al servicio de trámites a distancia. Además, para el trámite se requiere (Disposición 10874, 2017):

- Original de la receta médica firmada y sellada.
- Resumen de la historia clínica dirigida al tratamiento solicitado.
- Declaración jurada firmada por el médico tratante.
- Consentimiento informado.
- Curriculum vitae del médico del paciente debidamente firmado.
- Prospecto del medicamento con el cual se comercializa en el país de origen.

- En el caso de que la aplicación del medicamento requiera ser efectuada en un establecimiento asistencial, debe adjuntar el formulario de Conformidad de la Institución Sanitaria.
- Declaración de conflicto de intereses firmada por el médico tratante.
- Luego de la primera autorización, con cada nueva solicitud deberá adjuntar la factura de origen donde figure lote y fecha de vencimiento y retiro de Aduana del medicamento importado en la solicitud inmediatamente anterior.

La duración del estudio del trámite en la ANMAT, es de siete (7) días desde su ingreso, el trámite no tiene costo y la autorización tiene una vigencia de cuarenta y cinco (45) días para ser presentada en la Aduana (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018).

Con respecto a la financiación de medicamentos, Argentina cuenta con la Política Nacional de Medicamentos, donde se establece los elementos de regulación, generación y difusión de información y provisión gratuita únicamente de medicamentos esenciales. Los medicamentos no cubiertos por el sistema de salud argentina son financiados por gastos de bolsillo (Dondo, Monsalvo, & Garibaldi, 2016).

6.1.6 Chile: Ley Ricarte Soto

El sistema de salud en Chile, se encuentra segmentado en dos grupos de acuerdo a su renta, uno está constituido por la población de bajos ingresos “beneficiados” por el sistema público, que corresponde al Fondo Nacional de Salud (FONASA); y el otro grupo, la población con altos ingresos que cuenta con un sistema de aseguramiento privado, que es

gestionado por las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRE) (Becerril-Montekio, Reyes, & Manuel, 2011).

En el 2016, se promulgó la ley Ricarte Soto, como sistema de protección económica para el tratamiento y diagnóstico para enfermedades poco comunes, que se encuentran definidas como tal, en un listado de 11 problemas de salud. Para que el paciente cuente con los beneficios de la ley, el médico tratante que sospecha de la patología debe llenar un formulario de sospecha fundada que será sometido a un comité de expertos, que confirmará o descartará la sospecha. En caso de confirmación, al médico tratante informará la decisión confirmando la patología y éste diligenciará el formulario de constancia en donde emite las indicaciones para iniciar el tratamiento. Por último, se le indica al paciente los centros aprobados para su tratamiento y seguimiento. Para este caso, acorde a la ley Ricarte Soto, el tratamiento será asumido al 100% por el Estado, dinero suministrado por el fondo nacional de salud con cargo al Fondo de tratamientos de alto costo (Ley 20.850, 2019).

Aunque la Ley Ricarte Soto demuestra un avance con respecto al reconocimiento de las enfermedades raras y de alto costo por parte del Estado chileno, críticos de la ley mantienen opiniones muy diversas en cuanto al funcionamiento y acogida de la Ley. En el ensayo de “Ética de la Protección y Ley Ricarte Soto: de Heridas y parches” (Medina & Kottow, 2015), el autor plantea cómo este sistema de protección financiera, que entre otras cosas, fue planteado a raíz del fallecimiento de un reconocido periodista, no es suficiente para cubrir la demanda de medicamentos de alto costo y/ o Huérfanos. El centro de estudios públicos-CEP indicó en su momento que el proyecto de Ley, aunque partió de una necesidad, carece de transparencia, objetividad y participación para definir los tratamientos que deben

financiados por el fondo. Es claro que el espíritu de la Ley es la protección y garantía de la salud pública para aquellos pacientes con enfermedades raras y de alto costo, siguiendo principios de universalidad y equidad para contrarrestar las diferencias socio sanitarias, no obstante, la ley no ofrece una protección frente a la fragilidad ocasionada por tratamientos de alto costo, sino que el Estado se hace cargo parcialmente del problema de salud (Medina & Kottow, 2015).

6.1.7 Colombia: Medicamentos Vitales No Disponibles, Decreto 481 de 2004.

Como se ha mencionado, el acceso a medicamentos vitales no disponibles en Colombia se encuentra reglamentado en el Decreto 481 de 2004, *“Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país”* (Decreto 481, 2004). En este decreto se establecen los criterios, modalidades y requisitos que permiten la importación y facilitan el acceso a este tipo de medicamentos indispensables e irremplazables para un paciente o grupo de pacientes. Para tal fin, el entonces ministerio de Protección Social, determinó que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora periódicamente definiría y actualizaría un listado de medicamentos que una vez incluidos en normas farmacológicas cumplieran con los tres siguientes criterios estipulados en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004:

1. Que no se encuentre en fase de investigación.
2. Que no se comercialice en el país o en su defecto se encuentre en condición de desabastecimiento.
3. Que no cuente con alternativas disponibles en el país.

Asimismo, en el decreto se determinó que, para los medicamentos vitales no disponibles, se concede la exención del registro sanitario y se permite la importación bajo tres modalidades diferentes: Para paciente específico, uso exclusivo en casos de urgencia clínica y para más de un paciente.

A continuación, se detallan los requisitos establecidos para cada una de las modalidades acorde a los artículos 8, 9 y 10 del Decreto 481 de 2004.

Las solicitudes de autorización de importación para un paciente específico pueden ser realizadas por una persona natural o jurídica, los requisitos son los siguientes:

ARTICULO 8: Autorización de importación para un paciente específico

- 1*** *Solicitud expresa, carta en donde se manifiesta la intención de importación del medicamento, se describe la información general de la solicitud.*
- 2*** *Copia del documento de identidad del paciente.*
- 3*** *Principio activo, concentración y presentación.*
- 4*** *Fórmula médica y resumen de la historia clínica, en donde se indica dosis, tiempo de duración del tratamiento, nombre del medicamento, la cual debe estar firmada por el médico tratante, con indicación y número de la tarjeta profesional.*
- 5*** *Copia del recibo de consignación acorde a la tarifa establecida por el INVIMA*
(Decreto 481, 2004, p. 481)

Las solicitudes presentadas para uso exclusivo en casos de urgencia se presentan cumpliendo los requisitos establecidos en el artículo 8 del Decreto 481 de 2004, sin embargo, conforme a lo estipulado debería de cumplir únicamente lo siguiente:

ARTICULO 9: Autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para uso exclusivo en casos de urgencia clínica.

- 1*** *Bastará la sustentación médica del medicamento solicitado.*
- 2*** *Copia del recibo de consignación acorde a la tarifa establecida por el INVIMA (Decreto 481, 2004)*

A diferencia de las solicitudes de autorización de importación para un paciente, las solicitudes para más de un paciente no puede ser radicada por una persona natural, en este caso lo podrá realizar cualquier entidad pública o privada que se encuentre legalmente constituida, cumpliendo con los siguientes requisitos:

ARTICULO 10: Autorización de importación para más de un paciente de medicamentos vitales no disponibles.

- 1*** *Solicitud expresa, carta en donde se manifiesta la intención de importación del medicamento, se describe la información general de la solicitud.*
- 2*** *Certificado de venta libre (CVL) o Certificado de Producto Farmacéutico*
- 3*** *Certificado de Existencia y representación legal del solicitante*
- 4*** *Certificado de análisis.*

5 *Copia del recibo de consignación acorde a la tarifa establecida por el INVIMA*
(Decreto 481, 2004)

En el año 2013, el INVIMA emitió la circular DG-100-00022-13, “Asunto: Autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente”. En ésta se aclara cual debe ser el propósito de las solicitudes para más de un paciente y se resalta que el INVIMA puede ejercer acciones de inspección, vigilancia y control, por lo que los importadores deben conservar la información y la documentación sobre la importación, comercialización y distribución de los medicamentos vitales no disponibles, tales como:

- Listado de pacientes o criterios identificadores del grupo de pacientes.
- Ciudad en que se ubican los pacientes.
- IPS que atienden los pacientes.
- Datos de médico tratante
- Demás información que permita la trazabilidad.

Adicionalmente, a partir del año 2016 se solicita como requisito adicional en las tres modalidades el identificador único del medicamento (IUM) reglamentado en la Resolución 3166 de 2015. “*Por medio de la cual se define y se implementa el estándar de datos para medicamentos de uso humano en Colombia*”. (Resolución 3166, 2015)

Recientemente, el 29 de diciembre de 2018, el Ministerio de Salud y Protección Social y el Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, emitieron el “*Decreto 2498 de 2018 “Por el cual se determina la permanencia de un reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país.*” (Decreto 2498, 2018). La publicación se hace en atención al artículo 2.2.1.7.6.7 del Decreto 1074 de 2015,”Por medio del cual se expide el Decreto

Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo” en el que se exige realizar una revisión por parte de la entidad regulatoria de las normas emitidas con el fin de determinar su permanencia, modificación o derogatoria, al menos una vez cada cinco años y así revisar si existe algún cambio en relación a las causas que dieron origen a la norma. (Decreto 1074, 2015). En este decreto se determina la permanencia del reglamento técnico para el Decreto 481 de 2004, lo cual hace ver que no se requiere ningún tipo de modificación porque la salud pública del país en relación con las importación y comercialización de medicamentos vitales no disponibles no ha cambiado en 14 años o que sencillamente no se dio el espacio propicio para revisar la norma con los diferentes actores involucrados.

Aunque en el Decreto 481 de 2004, no está estipulado qué dependencia debe realizar el estudio de las solicitudes de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo al numeral 5 del artículo 23 del Decreto 2078 de 2012 *“Por el cual se establece la estructura del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA y se determinan las funciones de sus dependencias”*(Decreto 2078, 2012) la Dirección de Operaciones Sanitarias es la encargada de tramitar, estudiar y emitir concepto sanitario sobre licencias y autorizaciones de importación de conformidad con la normatividad vigente. Por lo tanto, estas solicitudes son radicadas en el INVIMA y estudiadas por el grupo de Autorizaciones y licencias para importación y exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias.

Una vez se reciben las solicitudes de autorización de importaciones en el grupo de autorizaciones y licencias para importación y exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, el profesional a cargo del estudio del trámite determina si ésta cumple con los requisitos establecidos en el Decreto 481 de 2004, acorde al tipo de solicitud presentada por el interesado. Simultáneamente, se verifica si el medicamento solicitado está incluido en el

listado de medicamentos vitales no disponibles¹¹. De ser así, el trámite es únicamente estudiado por la Dirección de Operaciones, y en caso contrario, la Dirección de Operaciones requiere pronunciamiento de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Luego del estudio, independientemente de los dos casos, el grupo de autorizaciones determina si la solicitud se puede autorizar, negar o si se requiere información adicional para continuar con el estudio (INVIMA, 2018).

Cuando para una solicitud se requiere información adicional, el solicitante cuenta con 30 días calendario, prorrogables, para presentar la respuesta ante la dependencia encargada del estudio, según lo establecido en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437, 2011). El solicitante puede o no presentar respuesta satisfactoria, dependiendo de esto se termina si se autoriza o se niega la solicitud. Es importante indicar, que en ocasiones los interesados desisten o abandonan la solicitud, en estos casos se genera una resolución de negación por desistimiento expreso o tácito según corresponda (INVIMA, 2018).

En el diagrama de flujo que se encuentra en la Figura 1, se detalla el proceso de autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles.

¹¹ Esta información está disponible en: <https://www.INVIMA.gov.co/web/guest/sala-especializada-medicamentos-de-s%C3%ADntesis-qu%C3%ADmica-y-biol%C3%B3gica>

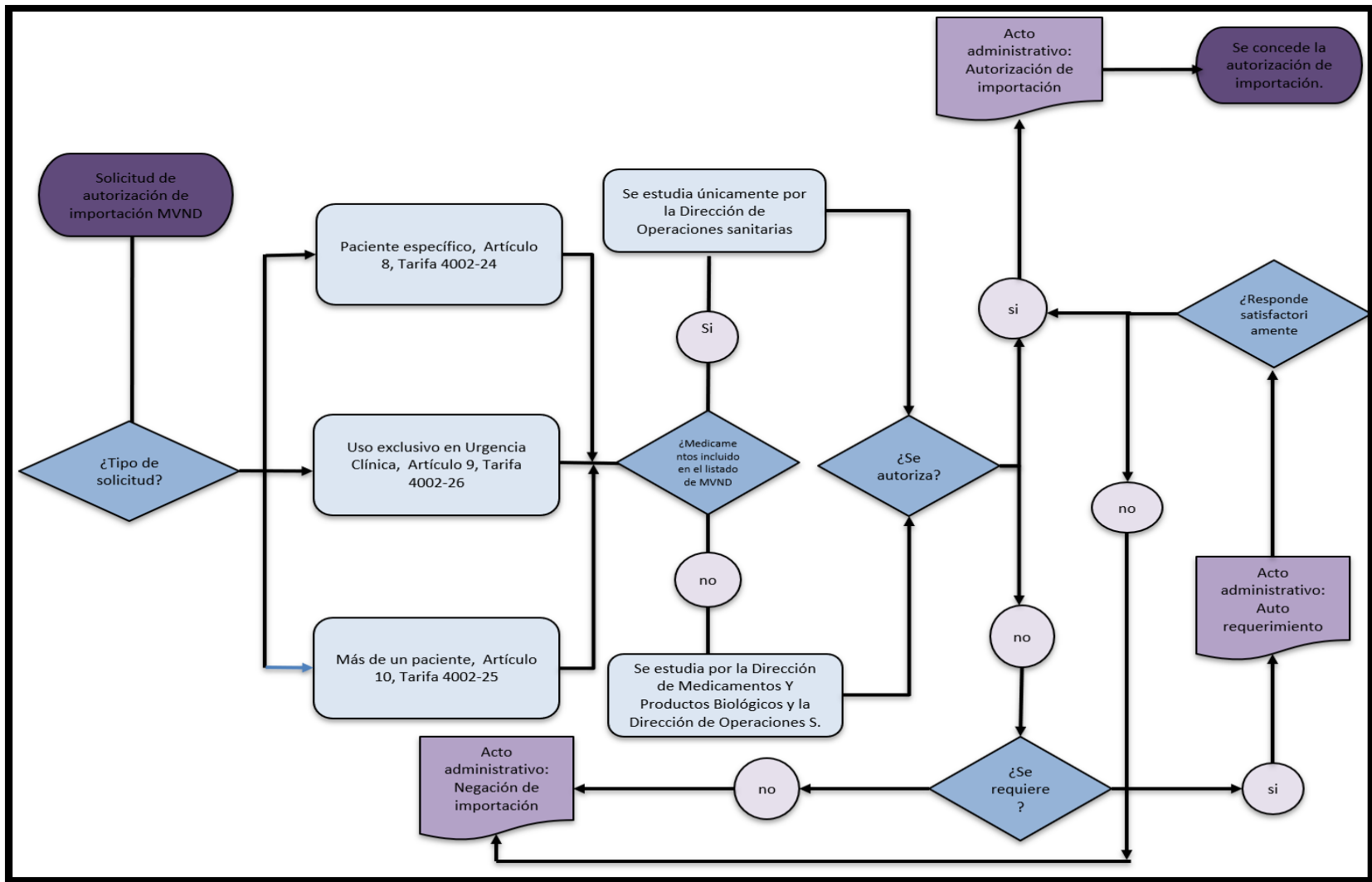


Ilustración 2 Solicitudes de Medicamentos Vitales no Disponibles (Elaboración propia)

Ahora bien, las autorizaciones concedidas deben ser presentadas ante la ventanilla única de comercio exterior (VUCE), el interesado debe cumplir diligenciando la licencia de importación acorde a lo establecido en la GUÍA DE DILIGENCIAMIENTO DE INTENCIONES DE IMPORTACIÓN ANTE LA VENTANILLA ÚNICA DE COMERCIO EXTERIOR (VUCE) - INVIMA publicada en la página web del INVIMA (INVIMA, 2019).

Como se menciona en el inicio de este trabajo, solo hay una investigación relacionada con los medicamentos vitales no disponibles publicada en el año 2008, sus autores parten de la revisión de las normas internacionales y realizan una comparación como fue descrito anteriormente, adicionalmente, los autores indican las dificultades en el acceso a medicamentos para tratamientos de enfermedades con poca incidencia, evidenciadas hasta ese momento (Sandoval *et al.*, 2008). Por otra parte, los autores reconocen el avance social frente al acceso a medicamentos para este tipo de enfermedades y destacan la importancia de la emisión del Decreto 481 de 2004, como posible solución para el acceso de este tipo de medicamentos.

Entre sus conclusiones los autores manifiestan que en Colombia hace falta fomentar la fabricación y producción de estos medicamentos, manifiestan la necesidad de ampliar el listado considerando los listados que habían sido emitidos por la FDA y UE (Unión Europea) para tratar enfermedades huérfanas hasta ese momento (Sandoval *et al.*, 2008).

A la fecha y durante estos quince años de la vigencia del Decreto 481 no se observa que se haya contemplado un ambiente legislativo para que se cubra la necesidad de establecer

estrategias para otorgar exclusividad en la comercialización o gestionar recursos para producción y desarrollo de estos medicamentos a nivel nacional.

6.2 Análisis comparativo de las legislaciones sobre medicamentos

huérfanos o vitales no disponibles de los países incluidos en el estudio

Una vez revisadas las normas a nivel internacional y nacional, se establecen las diferencias y semejanzas existentes en la legislación colombiana con respecto a las estructuradas en las agencias sanitarias de referencia anteriormente mencionadas. Por lo anterior, en la tabla 5 se comparará en el contexto de cada una de las legislaciones.

Tabla 5. Comparación de la normativa internacional y la colombiana sobre medicamentos para enfermedades huérfanas.

PAIS	Unión europea	España	Estados Unidos	México	Argentina	Chile	Colombia
AGENCIA SANITARIA	Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	Agencias Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	Food and Drugs Administration (FDA)	Comisión Federal para Protección Contra riesgos sanitarios- (COFEPRIS)	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnologías- (ANMAT)	Instituto de Salud Pública (ISP)	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (INVIMA)
AÑO DE EMISIÓN	2000	2009	1983	2012	2012/2017	2016	2004
NORMA	Reglamento (CE) no 141/2000	Real decreto 1015	Orphan drug act (public law 07-414)	Por el que se adicionan los artículos 224 bis y 224 bis 1 a la ley general de salud.	Disposición 4622/Disposición DI-2017-10874	Ley Ricarte soto; ley 20.850	Decreto 481
CONCEPTO	Medicamentos huérfanos	Medicamentos huérfanos; Medicamentos en situaciones Especiales (Medicamentos usados en investigación o uso compasivo,	Medicamentos huérfanos	Medicamentos huérfanos	Especialidades medicinales, cuyo registro será concedido “bajo condiciones especiales / medicamentos que no	Tecnologías sanitarias para enfermedades o patologías de alto costo.	Medicamentos vitales no disponibles.

	Medicamentos extranjeros, medicamentos off label)				cuentan con registro en el país		
FINALIDAD	Establecer un procedimiento comunitario para declarar determinados medicamentos como medicamentos huérfanos, y establecer incentivos para fomentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de los medicamentos huérfanos	Reducir la carga burocrática para el solicitante y la agencia durante la solicitud de medicamentos no autorizados o no comercializados a nivel nacional. (Real Decreto 1015; 2009)	Establecer los fundamentos legislativos para incentivar el desarrollo de medicamentos para enfermedades y afecciones poco conocidas, denominados como Medicamentos Huérfanos, a través de reducción de costos y estímulos financieros en la producción y desarrollo.	Implantar medidas y acciones para impulsar y fomentar la disponibilidad de medicamentos huérfanos, a través de medicamentos más asequibles y fomentando la investigación y desarrollo.	Establecer un procedimiento operativo para tramitar solicitudes de especialidades medicinales o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades poco frecuentes o enfermedades sin tratamientos disponibles a nivel nacional.	Crear un sistema de protección financiera para diagnóstico y tratamiento de alto costo y rinde homenaje póstumo a Don Luis Ricarte Soto Gallegos	Determinar la base normativa para la identificación de los medicamentos vitales no disponibles y establecer los incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de los medicamentos anteriormente mencionados.

INCENTIVOS	Exclusividad de mercado por 10 años; Protocolo de asistencia y seguimiento; Tarifas regulatorias reducidas.	Se acoge a la EMA	Exclusividad de mercado por 7 años; Protocolo de asistencia y seguimiento; Tarifas regulatorias; Crédito fiscal en ensayos clínicos	No refiere	No refiere	No refiere	Exención de registro sanitario.
FINANCIAMIENTO	Designación de huérfanos a nivel europeo y autorización de comercialización y reembolsos se realizan a nivel nacional.	Exige un proceso de fijación de precios y financiación, pero no cobija a todos los medicamentos, unos son asumidos por el sistema y otros no (gastos de bolsillo).	Dependiendo del tipo de modelo de seguridad es asumido por el seguro o por el paciente. (gasto de bolsillo).	Falta de regulación, por lo que en su gran mayoría son asumidos por gastos de bolsillo.	No son susceptibles a ser financiados por el sistema de salud.	Los medicamentos establecidos en los protocolos de las 18 patologías son asumidos 100% por el sistema de salud.	Son asumidos por el sistema de salud.
LISTADO DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS ACTUALIZADO A 2018	1601 medicamentos.	Se acoge a la EMA, sin embargo, se requiere CN para su comercialización a nivel nacional	4860 medicamentos	No refiere	No refiere	18 patologías y sus protocolos	234 medicamentos

Como se evidencia anteriormente, existe una gran brecha en las fechas de emisión de la legislación relacionada con los medicamentos objeto de este trabajo. Estados Unidos lleva 21 años más que Colombia tratando y reconociendo a los Medicamentos Huérfanos, sin embargo, a nivel Latinoamericano respecto a los países involucrados en esta investigación, Colombia tuvo la iniciativa y empezó a regular el tema siguiendo el ejemplo de la FDA y de la EMA desde el año 2004. Este interés por parte de cada país es debido al impacto en la salud pública y al creciente interés por parte de la industria en la investigación en medicamentos (Sacristán & Torrent-Farnell, 2018b). El concepto evidentemente varía de un país a otro, se habla de medicamentos huérfanos, medicamentos en situaciones especiales o condiciones especiales, tecnologías en salud para enfermedades o patologías de alto costo y Medicamentos vitales no disponibles, caso particular de Colombia, donde realmente se evidencia que la definición abarca no solo los medicamentos para patologías raras, sino que también incluye medicamentos que no se encuentran disponibles por falta de abastecimiento, conclusión a la que también se llegó en el estudio realizado por Sandoval *et al.*, en el año 2008 (Sandoval *et al.*, 2008).

Por otro parte, la finalidad de cada normatividad, a excepción de la establecida en Chile que busca crear un sistema de protección para el paciente, consiste en incentivar la comercialización de los medicamentos, lo cual promovería de una u otra manera el acceso a estos medicamentos, sin embargo, con la intención de incentivar la comercialización se está beneficiando en exceso la industria (Hughes & Poletti-Hughes, 2016).

Los incentivos en la Unión Europea, Estados Unidos y España están claramente definidos; en Colombia solo se habla de exención en el registro sanitario, por otra parte, en Argentina,

Chile y México, en la norma no se hace referencia a ningún tipo de incentivo, más allá de facilitar el acceso de los medicamentos.

La financiación de los medicamentos huérfanos depende del sistema de salud establecido en cada país, y como se ha mencionado anteriormente, en algunos modelos los medicamentos huérfanos son asumidos por el sistema y en otros por gastos de bolsillo. En Colombia los medicamentos vitales son costeados por el SGSSS como cualquier otro medicamento excluido del plan de beneficio, más aún, cuando media una acción de tutela.

En relación con la publicación de medicamentos aprobados como huérfanos o medicamentos vitales no disponibles, Estados Unidos lidera la cantidad autorizada, seguido por la Unión Europea y Colombia. en México y Argentina no hay una publicación o un listado donde se indique los medicamentos autorizados o aprobados como huérfanos. Chile por su lado, tiene un listado en el que se indica las enfermedades con sus protocolos de atención, donde se incluye los medicamentos que requieren para tratar la patología.

6.3 Comparación de los listados de Estados Unidos, Unión Europea y Colombia.

Como se mencionaba anteriormente la Unión Europea y Estados Unidos a través de sus propios mecanismos y sus agencias sanitarias han publicado un listado de medicamentos con la asignación de medicamentos huérfanos. Hasta el año 2018, Estados Unidos incluyó

en la lista 4860 medicamentos¹² y la Unión Europea 1601 medicamentos¹³. Una vez descargados y revisados estos listados se encuentra que entre los campos registrados está el nombre del producto, la designación con su indicación y fecha de asignación. Unas de las indicaciones más reportadas en el listados de medicamentos designados como huérfanos en la UE y EU son: Tratamiento de la leucemia mieloide aguda, Tratamiento para glioma, Tratamiento para la fibrosis quística, Tratamiento para el cáncer de páncreas, Tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne, Tratamiento para el cáncer de ovarios, Tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, Tratamiento de la retinitis pigmentosa, Tratamiento del carcinoma hepatocelular, Tratamiento de la esclerosis sistémica, entre otras. En Colombia, el INVIMA actualiza el listado de Medicamentos Vitales no disponibles periódicamente. En el año 2017, el listado contaba con la inclusión de 99 medicamentos, cantidad bastante inferior a lo aprobado por agencias de referencia como la EMA y el FDA, sin embargo los listados publicados en la UE, EU y Colombia son dinámicos, se encuentran en constante actualización, a diciembre de 2018 el listado de medicamentos vitales contaba con la inclusión de 234 medicamentos y contaba con los campos: producto/principio activo, forma farmacéutica, concentración, el código de norma farmacológica¹⁴ y acta en la que la sala especializada de medicamentos incluye el medicamento. En el acta y en la norma farmacológica se especifica la indicación con la que fue incluido. Una vez revisado se

¹² Esta información está disponible en:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>

¹³ Esta información está disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

¹⁴ Las normas farmacológicas son el conjunto de condiciones que establece el INVIMA para considerar el uso terapéutico de un principio activo en el país como seguro, eficaz y acorde con un riesgo beneficio (OPS, s. f.). La inclusión o exclusión en normas farmacológicas lo realiza la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.(Resolución 3166, 2015)

identificaron 69 indicaciones con las cuales se ha permitido el uso de los 234 medicamentos vitales no disponibles. En la tabla 6, se describen las diez indicaciones para las cuales se han incluido más medicamentos vitales no disponibles.

Tabla 6. *Las diez indicaciones para los cuales se han aprobado los medicamentos vitales no disponibles.*

INDICACIONES	No de Medicamentos
ANESTÉSICOS LOCALES	39 (16,7 %)
ANTINEOPLÁSICOS CONTRA EL CÁNCER	25 (10,7%)
USADO COMO ANTÍDOTO (TOXICOLOGÍA)	18 (7,7%)
ANTIAGINOSOS	10 (4,3%)
GAMMAGLOBULINAS	9 (3,8%)
DESORDENES DEL CICLO DE LA UREA	9 (3,8%)
RELANTE MUSCULAR DE ACCIÓN PERIFÉRICA	6 (2,6%)
DIETAS ESPECIALES PARA TRASTORNOS METABÓLICOS	6 (2,6%)
ANTITOXINAS PRODUCIDAS EN ANIMALES	5 (2,1%)
DEFICIENCIA DE CARNITINA	4 (1,7%)
Total de medicamentos	234 (100,0%)

En la tabla anterior, se evidencia han incluido medicamentos como vitales para atender situaciones de desabastecimiento, caso particular de los anestésicos locales, representando el 16.7% (n=39), los cuales durante gran parte del año 2018 se estuvieron con problemas de abastecimiento («Plan de choque para asegurar abastecimiento de anestésicos locales», s. f.), por lo anterior, se observa que no solo se atiende la necesidad de promover los medicamentos para enfermedades poco frecuentes, si no aquellos declarados en desabastecimiento. Por otra parte, se evidencia las dietas especiales para trastornos metabólicos, las cuales no cumplen con la definición de medicamentos de medicamentos vitales no disponibles, y si con la definición de Alimentos para propósitos médicos

especiales – APME: *“Alimentos diseñados y elaborados para ser administrados por vía oral o por sonda, en el ámbito hospitalario, ambulatorio o domiciliario, con el fin de brindar soporte nutricional total o parcial a personas que presentan enfermedades o condiciones médicas con requerimientos nutricionales especiales definidos; y capacidad limitada, deficiente o alterada para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos, o que por sus condiciones médicas necesiten otros nutrientes específicos; y cuyo manejo nutricional no puede atenderse con la alimentación normal o modificando la alimentación convencional, o combinación de ambas cosas. La composición de los APMES deberá ser fundamentalmente diferente de la composición de los alimentos ordinarios de naturaleza análoga, caso de que tales alimentos existan. Los APME deben ser basados en principios científicos médicos y nutricionales válidos, que demuestren su eficacia e inocuidad. Su uso debe ser exclusivamente mediante evaluación y supervisión médica, activa y continúa.”* (INVIMA, 2017). A la fecha no hay una reglamentación establecida para la importación de este tipo de productos.

Es importante mencionar que, aunque está el listado de Medicamentos vitales no disponibles, el INVIMA tiene la potestad de conceder autorización de importación bajo el Decreto 481 de 2004 a medicamentos no incluidos en el listado, los cuales bajo un estudio exhaustivo y por la urgencia del paciente se considerarían vitales para la vida del paciente.

6.4 Caracterización de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017

En esta parte del trabajo, se caracterizan las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles durante los años 2016 y 2017, teniendo en cuenta la distribución del tipo de solicitud, decisión tomada frente a la solicitud, importador, tipo de sociedad, los principios activos solicitados por tipo de solicitud, EAPB- vinculación al SGSSS, médico prescriptor y cantidad de prescripciones, diagnóstico e indicación reconocida del principio activo.

En las bases de datos de las solicitudes de medicamentos vitales no disponibles del INVIMA durante los años 2016 y 2017 se identificaron en total 2321 solicitudes: 1342 en el año 2016 y 979 en el año 2017. Ante lo anterior se evidencia una notoria disminución entre un año y otro, debido a que durante el año 2017 varios medicamentos solicitados como vitales no disponibles obtuvieron registro sanitario como será detallado más adelante.

Se consideraron dos años partiendo del año 2016 teniendo en cuenta que la información diligenciada en las bases de datos se encontraba estandarizada, contribuyendo a la veracidad de la información.

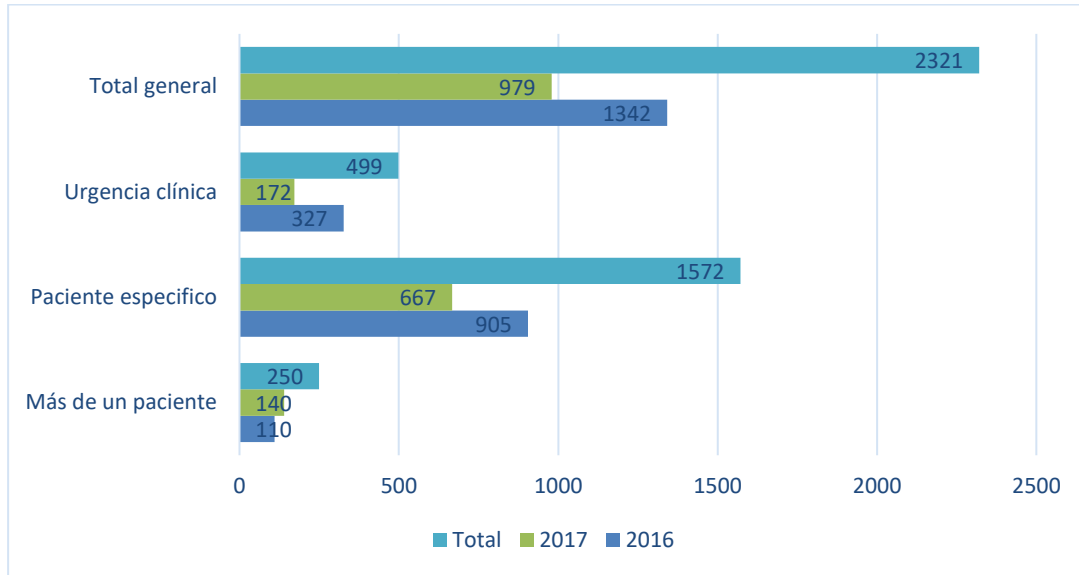
A continuación, se presentan los resultados de las variables analizadas.

6.4.1 Distribución por tipo de Solicitud

De las 2321 las solicitudes de autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles recibidas durante el periodo de estudio, el 11% (n=250) correspondían a trámites para más de un paciente, el 68% (n=1572) para un paciente específico y 21% (n=499) para urgencia clínica.

La distribución por tipo de solicitud y por año puede observarse en la ilustración 3.

Ilustración 3. Número de trámites de acuerdo con el tipo de solicitud



Se justifican los porcentajes anteriormente descritos considerando que para las solicitudes de paciente específico o urgencia clínica, se solicita la cantidad necesaria para atender a un solo paciente por el tiempo de tratamiento declarado por el médico tratante en la prescripción médica acorde al párrafo del artículo 8 del Decreto 481 de 2004. Por otro lado, las solicitudes para varios, el interesado puede requerir la importación de la cantidad que quiera de un medicamento para varios pacientes que puede servir para atender ciclos de tratamiento de varios pacientes, por lo tanto, una solicitud para más de un paciente puede ser equivalente a varias solicitudes de paciente específico y urgencia clínica

6.4.2 Resultado de las evaluaciones

Como se mencionó en la descripción del proceso de la solicitud de medicamentos vitales no disponibles, éstas pueden ser autorizadas o negadas. Sin embargo, existen solicitudes que una vez requeridas no responden satisfactoriamente o desisten de la solicitud, por lo que se

generan actos administrativos de negación por abandono (desistimiento tácito), de igual manera existen solicitudes donde el mismo interesado manifiesta expresamente que desiste del trámite (desistimiento expreso).

En la tabla 7 se resume el resultado del estudio de las solicitudes,

Tabla 7. *Resultado de la evaluación de las solicitudes.*

Resultado	2016	2017	Total
Autorizar	1022 (76,2%)	732 (74,8%)	1754 (75,6%)
Desistimiento Expreso ^(a)	-	8 (0,8%)	8 (0,3%)
Desistimiento Tácito ^(b)	-	132 (13,5%)	132 (5,7%)
Negar	320 (23,8%)	107 (10,9%)	427 (18,4%)
Total general	1342 (100%)	979 (100%)	2321(100%)

(a) Desistimiento expreso se concede a solicitud del peticionario.

(b) Desistimiento Tácito se concede cuando el usuario vencidos los términos frente a un requerimiento no presenta respuesta

Se observa que en la mayoría de los casos las solicitudes son autorizadas (n=1754; 75,6%) con poca variación entre los dos años. En el año 2017 hubo un aumento considerable de los desistimientos, para ser exactos en el año 2016 de acuerdo con la base de datos analizada no se presentaron desistimientos tácitos, ni expresos; lo que indica, tal vez, que durante el año 2016 no se registraron en la base los casos presentados y se asumieron dentro de las negaciones.

Con relación a las negaciones, las causas más citadas son no responder satisfactoriamente al requerimiento cuando se emite un auto durante el estudio del trámite, al no justificarse

clínicamente el uso del medicamento, sobre todo en los casos que el medicamento no tiene información clínica suficiente para la patología y por último al no encontrarse incluido en normas farmacológicas, incumpliendo los criterios establecidos en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004.

Otra información obtenida a partir de las bases de datos con respecto a las evaluaciones realizadas de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles fue que, de las mil setecientas cincuenta y cuatro (1754) autorizaciones concedidas en los dos años de estudio, al menos el 2% (n=35) fueron concedidas en atención a un fallo judicial, es decir, tutelas donde el juez ordenaba al INVIMA a autorizar independientemente si el trámite cumplía o no con los requisitos estipulados en el Decreto 481 de 2004. Esta situación hace que se autorice la importación de medicamentos que no cumplen con los criterios establecidos en el Decreto 481 de 2004, por lo tanto, por este mecanismo se concede autorización a medicamentos que no necesariamente son indispensables e irremplazables para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente, pero que finalmente sí serán recobrados en el sistema de salud como vitales no disponibles, en los casos que aplique dentro régimen contributivo o subsidiado, afectando el presupuesto del sistema de salud de todos los colombianos, situación lamentable debido a que los jueces resuelven ordenar la autorización de importación del medicamento vinculando jurídicamente al INVIMA sin valorar el concepto técnico sanitario emitido por esta entidad que es considerada una Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos (ARN) de Referencia Regional para Medicamentos y Productos Biológicos en las Américas.

6.4.3 Características de los solicitantes

En el decreto 481 de 2004, en los artículos 8 y 10 se indica que las solicitudes de autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para paciente específico pueden ser presentadas por el paciente o por una persona natural o jurídica, pública o privada, legalmente constituida, mientras que las solicitudes de autorización de importación para más de un paciente de medicamentos vitales no disponibles pueden ser presentadas por cualquier entidad pública o privada legalmente constituida, haciendo relación específicamente a personas jurídicas.

En el tiempo de estudio, año 2016 y año 2017, se identificaron en total 88 solicitantes, 5 (5,7%) solicitudes fueron presentadas directamente por los pacientes, es decir, como personas naturales, y las 83 (94,3%) restantes corresponden personas jurídicas, que de acuerdo a lo verificado corresponden a diferentes tipos de sociedades en el Registro Único Empresarial y Social (RUES).

Vale la pena aclarar que en esta verificación no fue posible identificar el tipo de sociedad de una de las personas jurídicas debido a que el NIT reportado en las bases de datos de las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles del INVIMA, una vez consultado en el RUES no cuenta con registro mercantil y el registro único de proponentes se encuentra cancelado.

En la tabla 8 se detalla los números de solicitantes durante estos dos años

Tabla 8. *Tipo de solicitante.*

TIPO DE SOCIEDAD	No. Solicitantes
Sociedades por acciones simplificadas SAS (persona jurídica-sociedad comercial)	56 (63,6%)
Sociedad anónima (persona jurídica-sociedad comercial)	19 (21,6%)
Paciente (Persona natural)	5 (5,7%)
Sociedad Limitada (persona jurídica-sociedad comercial)	4 (4,5%)
Entidad de naturaleza cooperativa	1 (1,1%)
Empresa unipersonal (persona jurídica-sociedad comercial)	1 (1,1%)
Entidad sin ánimo de lucro	1 (1,1%)
Persona Jurídica registro único de proponentes cancelado	1 (1,1%)
Total general	88 (100%)

También se consultó en el RUES la actividad económica principal registrada dentro de los certificados de existencia y representación legal de las 82 empresas, se excluye la empresa que cuenta con el registro cancelado, dado que no fue posible obtener esa información como se mencionó anteriormente y a los cinco pacientes. En la tabla 9 se detallan las diferentes actividades económicas principales de los solicitantes.

Tabla 9. *Principal actividad económica de las personas jurídicas solicitantes.*

Actividad económica	No. Empresas
4645 Comercio al por mayor de productos farmacéuticos, medicinales, cosméticos y de tocador	57 (69,5%)
4773 Comercio al por menor de productos farmacéuticos y medicinales, cosméticos y artículos de tocador en establecimientos.	8 (9,7%)
2100 Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales productos botánicos de uso farmacéutico	5 (6,1%)
8621 Actividades de la práctica médica, sin internación	2 (2,4%)
8699 Otras actividades de atención de la salud humana	2 (2,4%)
7490 Otras actividades profesionales, científicas y técnicas n.c.p.	1 (1,2%)
9499 Actividades de otras asociaciones n.c.p.	1 (1,2%)
8299 Otras actividades de servicio de apoyo a las empresas n.c.p.	1 (1,2%)
4771 Comercio al por menor de prendas de vestir y sus accesorios (incluye artículos de piel) en establecimientos especializados	1 (1,2%)
2021 Fabricación de plaguicidas y otros productos químicos de uso agropecuario	1 (1,2%)
8610 Actividades de hospitales y clínicas, con internación	1 (1,2%)
6910 Actividades jurídicas	1 (1,2%)
7020 Actividades de consultoría de gestión	1 (1,2%)
Total general	82 (100%)

n.c.p.: Significa que el [Código de Actividad Económica](#) es "No Clasificado Previamente"

Se evidencia que la actividad económica más destacada es la registrada en el código 4645, que señala: Comercio al por mayor de productos farmacéuticos, medicinales, cosméticos y

de tocador, representado al 68, 3% (n=56) de los solicitantes de medicamentos vitales no disponibles. Por otra parte, es importante mencionar que se encontraron actividades económicas no relacionadas con la producción y/o comercialización de medicamentos, como la 2021 - Fabricación de plaguicidas y otros productos químicos de uso agropecuario y 6910 - Actividades jurídicas, las cuales representan el interés de personas naturales o jurídicas. Ante esta situación normativamente se debería estipular que personas jurídicas pueden realizar la solicitud.

Seguidamente en esta parte del trabajo, con las empresas caracterizadas, se analizan las empresas que más solicitudes de autorización de importación presentaron en el Instituto durante los dos años de estudio.

En la tabla 10, se escogieron las personas jurídicas que presentaron más solicitudes en los dos años de estudio las cuales presentaron el 69,1% (n=1.606) de todas las solicitudes radicadas.

Tabla 10. *Importadores con mayor número de solicitudes.*

Empresas Por Tipo De Sociedad	ACTIVIDAD	2016	2017	TOTAL
	ECONÓMICA			
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 1	4645	252	192	444 (19,1%)
Sociedad Anónima 1	4645	202	187	389 (16,8%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 2	4645	121	47	168 (7,2%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 3	4645	96	54	150 (6,5%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 4	4645	69	55	124 (5,3%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 5	4645	70	20	90 (3,9%)
Sociedad Anónima 2	4645	56	17	73 (3,1%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 6	4645	29	34	63 (2,7%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 7	8610	18	35	53 (2,3%)
Sociedad Por Acciones Simplificadas SAS 8	4645	22	30	52 (2,2%)
Total General		935	671	1606 (69,1%)

La sociedad por acciones simplificadas SAS 1, fue la sociedad que más solicitudes presentó, representado el 19,1% (n=444) de todas las solicitudes presentadas en los dos años, seguidas por las siguientes 9 sociedades que representan en total el 69, 1%. La anterior situación permite inferir que la situación de mercado de los medicamentos vitales no disponibles se encuentra entre un sistema de competencia perfecta y oligopolio, porque a pesar de que el decreto manifiesta que puede ser cualquier persona natural o jurídica, son muy pocos oferentes (Rovira Forns, 2015), es decir, que la comercialización y el acceso sigue dependiendo de unos pocos.

6.4.4 Subgrupos terapéuticos más solicitados.

Para este análisis los principios activos se categorizaron de acuerdo con los tres primeros niveles del código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. La descripción de los niveles escogidos es la siguiente: 1.- Nivel: Hace referencia al Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco; 2.- Nivel: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras y 3.- Nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.

En la tabla 11 se detallan los 10 subgrupos terapéuticos más solicitados de los 73 subgrupos identificados en las 2321 solicitudes recibidas durante los dos años de estudio.

Tabla 11. *Subgrupos terapéuticos más solicitados de acuerdo con el ATC*

ATC	Descripción	2016	2017	Total
L01X	Otros agentes antineoplásicos	323	212	535 (23,0%)
J05A	Antivirales de acción directa	134	74	208 (8,9%)
M09A	Otras drogas para trastornos del sistema musculoesquelético	71	41	112 (4,8%)
C01E	Otras preparaciones cardíacas	44	64	108 (4,6%)
A16A	Otros productos alimentarios de tracto y metabolismo	53	49	102 (4,4%)
L01A	Agentes alquilantes	67	33	100 (4,3%)
L04A	Inmunosupresores	73	16	89 (3,8%)
B06A	Otros agentes hematológicos	31	43	74 (3,2%)
C03X	Otros diuréticos	44	19	63 (2,7%)
C05B	Terapia antiartrítica	33	18	51 (2,2%)
C02D	Agentes actuando en músculo liso arteriolar.	30	21	51 (2,2%)
				2321 (100%)

Como se evidencia en la tabla anterior, los grupos de principios activos más solicitados corresponden a Otros agentes antineoplásicos, principios activos utilizados para el tratamiento del cáncer (n=535; 23,0%) y antivirales de acción directa (n=208; 8,9%), que están indicados para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Los datos anteriormente reportados son coherentes con la información suministrada por el ministerio de la salud en la que indica que el cáncer es considerado como el problema más importante de salud pública en Colombia (MINSALUD, 2019a). Por otra parte la infección crónica por el virus de la hepatitis C, es una de las principales causa de enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular en el mundo (Santos *et al.*, 2017), en Colombia en el año 2016 el Instituto Nacional de Salud reportó 287 casos (MINSALUD, 2017b). Por otra parte, es importante mencionar que, entre los 73 subgrupos terapéuticos identificados, se encontraron solicitudes para importar Dietas Libres de algún aminoácido en específico, las cuales se encuentran incluidas en el listado de medicamentos vitales no disponibles del año 2017, representando 0,8% del total de las solicitudes analizadas. En el documento publicado por INVIMA “CRITERIOS TÉCNICOS PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE ALIMENTOS PARA PROPÓSITOS MÉDICOS ESPECIALES” (INVIMA, 2017) se indica que corresponden a la categoría de alimentos para usos nutricionales especiales, alimentos de uso especial de la Resolución 719 de 2015. De la misma forma en este documento se indica que los APME que se importen deben cumplir con lo establecido en el Decreto 539 de 2014, modificado por el Decreto 590 de 2014, sin embargo, no se ha establecido normativamente cual es el trámite que deben presentar para realizar la importación.(Decreto 539, 2014) (Decreto 590, 2014)

6.4.5 Principios activos más solicitados

En esta parte del trabajo se identificaron 195 principios activos solicitados entre 2016 y 2017, de los cuales 135 (68,05%) no estaban incluidos en la lista de medicamentos vitales no disponibles definida por la comisión revisora de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, acorde a lo establecido en el artículo 3 del Decreto 481 de 2004 (Decreto 481, 2004, art. 3). Esta situación se presenta porque la importación de medicamentos vitales no disponibles se ha convertido en el único mecanismo que tienen los pacientes a través de importadores para acceder a nuevas tecnologías ya sea para tratar enfermedades huérfanas o para aumentar la esperanza de vida de enfermedades de alto impacto en la salud pública como el cáncer o la hepatitis C con alternativas no disponibles en el país.

A continuación, se describen los principios activos más requeridos por tipo de solicitud.

6.4.5.1 Principios más solicitados para paciente específico.

En los dos años de estudio, se encontraron 147 principios activos para los que se presentó solicitud de importación como medicamento vital no disponible en el INVIMA. En la tabla 12 se detalla a continuación los 10 activos más solicitados.

Tabla 12 *Principios activos más solicitados para paciente específico.*

ATC	Principio activo	ILMVND*	No. de solicitudes (%)		
			2016	2017	Total
J05AX15	Sofosbuvir	No	78 (8,6%)	46 (6,9%)	124 (7,9%)
M09AX03	Ataluren	No	65 (7,2%)	37 (5,5%)	102 (6,5%)
C01EB09	Ubiquinol liposomal	No	26 (2,9%)	37 (5,5%)	63 (4,0%)
C03XA01	Tolvaptan	No	44 (4,9%)	19 (2,8%)	63 (4,0%)
L01XX02	Asparaginasa pegilada	Sí	44 (4,9%)	19 (2,8%)	63 (4,0%)
C02DA01	Diazóxido	Sí	29 (3,2%)	22 (3,3%)	51 (3,2%)
C05BA04	Pentosan polisulfato	Sí	32 (3,5%)	18 (2,7%)	50 (3,2%)
L01XX23	Mitotano	Sí	24 (2,7%)	19 (2,8%)	43 (2,7%)
C10AX12	Lomitapide	No	43 (4,8%)	-	43 (2,7%)
L04AX05	Pirfenidona	No	41 (4,5%)	-	41 (2,6%)
Total			426 (47,1%)	217 (32,5%)	643 (40,9%)

*ILMVND: Incluido en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles actualizado a 2017.

Se verifica cuál de los medicamentos se encontraba incluido en listado de medicamentos vitales no disponibles actualizado al año 2017 y se consulta en http://consultaregistro.INVIMA.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp, el estado del principio activo en la base de registros sanitarios en Colombia resultado que de

los 147 medicamentos presentados en las solicitudes de medicamentos vitales no disponibles el 23% (n=33) corresponden a medicamentos que se encuentran incluidos en el listado y que nunca han tenido registro sanitario, el 5% (n=8) a medicamentos incluidos en listado y que en algún momento tuvieron registro sanitario los cuales posiblemente se incluyeron por atender desabastecimiento del principio activo y por último 72% (n=106) a medicamentos que no se encuentran incluidos en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Por otra parte, algunos principios activos durante el año 2017 obtuvieron registro sanitario casos específicos como el Sofosbuvir, Asparaginasa Pegilada, Lomitapide y Pirfenidona, causando una disminución en la cantidad de números de solicitudes de un año a otro.

6.4.5.2 Principios activos más solicitados para un paciente uso exclusivo en urgencia clínica.

Se verificó cuál de los medicamentos se encontraba incluido en listado de medicamentos vitales no disponibles actualizado al año 2017 y se consultó en http://consultaregistro.INVIMA.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp, el estado del principio activo en la base de registros sanitarios en Colombia y durante el periodo de estudio se identificaron 43 principios activos solicitados bajo esta modalidad, en su mayoría (n=33, 76, 7%) excluidos del listado de medicamentos vitales no disponibles. En la tabla 13 se detallan los 10 principios activos más solicitados que corresponden al 64,5% (n=322) de las solicitudes de este tipo.

Tabla 13. *Principios activos más solicitados para uso exclusivo en urgencia clínica.*

ATC	Principio activo	ILMVND*	No. solicitudes (%)		
			2016	2017	Total
L01XX02	Asparaginasa pegilada	Sí	55 (16,8%)	10 (5,8%)	65 (13,0%)
L01XE31	Nintedanib	No	46 (14,1%)	10 (5,8%)	56 (11,2%)
B06AC01	Inhibidor C1 Estearasa	No	16 (4,9%)	25 (14,5%)	41 (8,2%)
J05AX15	Sofosbuvir	No	26 (8,0%)	3 (1,7%)	29 (5,8%)
L01XC17	Nivolumab	No	28 (8,6%)		28 (5,6%)
L04AX06	Pomalidomida	No	20 (6,1%)	5 (2,9%)	25 (5,0%)
L01XC19	Blinatumomab	No	17 (5,2%)	6 (3,5%)	23 (4,6%)
L01DB02	Daunorubicina liposomal	No	12 (3,7%)	9 (5,2%)	21 (4,2%)
L01XC24	Daratumumab	No	4 (1,2%)	14 (8,1%)	18 (3,6%)
J05AB12	Cidofovir	No	5 (1,5%)	11 (6,4%)	16 (3,2%)
Total			229 (70,0%)	93 (54,1%)	322 (64,5%)

*ILMVND: Incluido en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles actualizado a 2017.

Cinco 5 de los 10 activos detallados en la tabla son del subgrupo terapéutico de otros agentes antineoplásicos (L01X), por lo que representa que por urgencia clínica se solicita autorizar la importación principalmente de medicamentos para tratar el cáncer.

Al igual que los principios activos solicitados para paciente específico, se evidencia la reducción de solicitudes de un año a otro, causada por la obtención de registro sanitario de la Asparaginasa Pegilada, Nintedanib, Sofosbuvir, Nivolumab y Daratumumab.

6.4.5.3 Principios activos más solicitados para más de un paciente.

En las solicitudes para más de un paciente se evidenciaron 60 principios activos solicitados, los más solicitados son los extractos alérgicos. En la tabla 14 se muestran los diez más solicitados

Tabla 14. *Principios activos más solicitados para más de un paciente.*

ATC	Principio activo	ILMVND*	No. solicitudes (%)		
			2016	2017	TOTAL
V01AA20	Extractos alérgicos	Sí	17 (15,5%)	18 (12,9%)	35 (14%)
V03AF03	Folinato de calcio	Sí	5 (4,5%)	26 (18,6%)	31 (12,4%)
L01AB01	Busulfan	Sí	5 (4,5%)	11 (7,9%)	16 (6,4%)
L01AC01	Tiotepa	Sí	9 (8,2%)	7 (5,0%)	16 (6,4%)
L01XX02	Asparaginasa pegilada	Sí	2 (1,8%)	10 (7,1%)	12 (4,8%)
M03CA01	Dantroleno sódico	Sí	5 (4,5%)	5 (3,6%)	10 (4,0%)
B02BB01	Fibrinógeno coagulable	Sí	6 (5,5%)	2 (1,4%)	8 (3,2%)
V08DA01	Nanocoloide de sero-albumina humana	Sí	5 (4,5%)	2 (1,4%)	7 (2,8%)
J06BB03	Inmunoglobulina humana contra la varicela zoster	Sí	4 (3,6%)	2 (1,4%)	6 (2,4%)
J05AD01	Foscarnet	Si	3 (2,7%)	3 (2,1%)	6 (2,4%)
Total			61 (55,4%)	86(61,4%)	147 (58,8%)

*ILMVND: Incluido en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles actualizado a 2017.

Se verificó cuál de los medicamentos se encontraba incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles actualizado al año 2017 y se consulta en http://consultaregistro.INVIMA.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp, el estado del principio activo en la base de registros sanitarios en Colombia y a diferencia de las modalidades anteriores, los medicamentos solicitados se encuentran incluidos en el

listado de medicamentos vitales no disponibles en su gran mayoría (n=42; 70%), sin embargo, se evidencia que el 48% (n=29) corresponden a medicamentos que se encuentran incluidos en el listado y que nunca han tenido registro sanitario, el 22% (n=13) a medicamentos incluidos en listado y que en algún momento tuvieron registro sanitario. De estos últimos se pudo inferir que posiblemente los 13 principios activos fueron incluidos en atención a una alerta de desabastecimiento.

Lo anterior demuestra que en el listado de medicamentos vitales no disponibles no solo se incluyen medicamentos para tratar enfermedades huérfanas o poco atendidas, también se incluyen medicamentos que se encuentran en desabastecimiento con el fin de evitar caos en la salud pública, sin embargo, al incluir este tipo de medicamentos y solucionar un posible problema de salud pública surge otro, debido a que los medicamentos con exención de registro a la fecha no se reportan en SISMED, lo cual dificulta ejercer el control de precios permitiendo la comercialización de estos medicamentos a precios muy elevados y sin control.

6.4.6 Análisis del tiempo de registro sanitario de los MVND que lo obtuvieron durante el periodo de estudio

Durante el periodo de estudio se encontró que los medicamentos más solicitados para paciente específico, urgencia clínica y más de un paciente, de acuerdo con el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química, corresponde a los medicamentos catalogados: Otros agentes antineoplásicos, como las asparaginasa pegilada, y Antivirales de acción directa como el sofosbuvir. Se realizó la búsqueda del año de aprobación en la

agencia sanitaria de cada país, en la tabla 15 se especifica los años de aprobación de los registros en cada país.

Tabla 15 *Año de obtención de Registro Sanitario en los diferentes países.*

PAIS	SOFOSBUVIR	ASPARAGINASA PEGILADA
ESPAÑA	2014	2016
ESTADOS UNIDOS	2013	1994
MEXICO	2017	2017
ARGENTINA	2015	2011
CHILE	2015	-
COLOMBIA	2017	2017

El sofosbuvir, que fue solicitado como vital no disponible hasta principios del año 2017, obtuvo registro sanitario INVIMA 2017M-0017665 mediante Resolución No. 2017015030 de 19 de abril de 2017, en la modalidad de importar y vender con titularidad a nombre de Gilead Sciences Ireland UC. A, en la Tabla 15 se evidencia que Colombia y México fueron los últimos países que aprobaron el uso del medicamento, después de 4 años de que lo realizó Estados Unidos. El sofosbuvir es un antiviral de acción directa, es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado eficaz. El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus (Abraham & Spooner, 2014).

En el año 2015 la Fundación IFARMA solicitó al Ministerio de Salud y Protección Social que se declarara de interés público el acceso a los antivirales de acción directa para el tratamiento de Hepatitis C, incluyendo el Sofosbuvir dentro de los principios activos para el tratamiento. En el anexo I de la solicitud se concluyó que la cifra necesaria para atender a los pacientes colombianos censados, se requeriría del presupuesto de todo el gasto farmacéutico. (ifarma, 2015). A la fecha no se ha declarado el interés público, sin embargo, en el año 2017 el ministerio decidió realizar la compra centralizada de los medicamentos requeridos contra la Hepatitis C (MINSALUD, 2017b).

Por otra parte, el principio activo más solicitado como urgencia clínica es la Asparaginasa Pegilada, que obtuvo en el año 2017 registro sanitario INVIMA 2017M-0017820 mediante resolución No. 2017035708 de 29 de agosto de 2017, en la modalidad de importar y vender con titularidad a nombre de Baxalta Colombia S.A.S. La Asparaginasa Pegilada, es una enzima específica de la asparaginasa indicada como componente de un régimen de poliquimioterapia en: tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con hipersensibilidad conocida a la forma nativa de L-Asparaginasa. La ventaja frente a los otros tipos de asparaginasa (la producida por *Escherichia coli* y la producida por *Erwinia chrysanthemi*) es que la vida media es mayor, por tanto, produce una mayor reducción de asparagina y las reacciones a esta enzima son menores por tener cadenas de carbohidratos que imitan a las proteínas sintetizadas en el cuerpo (Ballón Cossío, 2014). En la tabla 15, se evidencia que Colombia y México fueron los últimos países que aprobaron el uso del medicamento, 23 años después que Estados Unidos a través de la FDA lo autorizó.

Es evidente la diferencia que existe en los tiempos de autorización de los medicamentos por Estados Unidos y los demás países, lo cual se debe a que la FDA cuenta con un mecanismo establecido para aprobar medicamentos de manera acelerada por la carencia de ciertos medicamentos “efectivos” para tratar enfermedades graves, tal como es el VIH/SIDA u otras enfermedades de alta mortalidad (Marovac, 2001). La mayoría de los medicamentos para la hepatitis C se sometieron a un proceso acelerado y se aprobaron según la reducción de la carga viral (Chary, 2016). En Colombia, el INVIMA no cuenta con mecanismos acelerados para obtención de registro sanitario.

Los extractos alérgicos que son los medicamentos más solicitados para varios pacientes durante los dos años de estudio, son utilizados para diferentes condiciones alérgicas como la hipersensibilidad a picaduras de insectos, asma alérgica, rinitis y conjuntivitis, entre otras (Cardona-Villa, Sánchez, Larenas-Linnemann, Járes, & Sánchez, 2018), por lo que existen diversos extractos con diferentes componentes, lo cual dificulta identificar la fecha de autorización en cada país. En Colombia se ha dificultado la obtención de registro sanitario para estos productos.

6.4.7 EAPB y tipo de vinculación en el SGSSS de los pacientes.

Como ha sido expuesto en este trabajo, dentro de los requisitos establecidos en el Decreto 481 de 2004 no se contempla presentar la autorización de la EAPB a la cual está vinculado el paciente. En este contexto es importante recordar que las EAPB son las entidades responsables de la afiliación, registro de los afiliados y del recaudo de sus cotizaciones por delegación de la ADRES.

En el análisis de las 2321 solicitudes recibidas en el año 2016 y 2017 fue posible establecer los regímenes del sistema de salud a los que estaban afiliando los pacientes (contributivo,

subsidiado, especial) y las EAPB de los pacientes de 2071 solicitudes ingresando los números de identidad de los paciente registrados en las solicitudes en la Base de Datos Única de Afiliados- BDUA¹⁵ ; las otras 250 solicitudes corresponden a trámites para varios pacientes, es decir solicitudes en las cuales no se recibe información clínica de los pacientes acorde a los requisitos establecidos en el artículo 10 del Decreto 481 de 2004.

En la tabla 16 se describe la cantidad de trámites presentados por paciente específico (PE) y urgencia clínica (UC) (n=2071; 89,1%) acorde al tipo de vinculación por año; en la cual se puede evidenciar que el 66,6% (n=1547) de los pacientes registrados en las solicitudes de importación se encuentran vinculado al régimen contributivo, en menor proporción al régimen subsidiado (15%; n= 347) y al régimen especial o excepción (8%;n=177).

Tabla 16 *Tipos de vinculación en el sistema de seguridad de los pacientes registrados en las solicitudes de importación de medicamentos vitales no disponibles.*

REGIMEN	2016			2017			TOTAL GENERAL
	P.E	U.C	TOTAL	P.E	U.C	TOTAL	
EXCEPCIÓN Y/O ESPECIAL	56	36	92	71	14	85	177 (7,6%)
CONTRIBUTIVO	721	236	957	479	111	590	1547 (66,6%)
SUBSIDIADO	128	55	183	117	47	164	347 (14,9%)
TOTAL	905	327	1232	667	172	839	2071 (89,1%)

¹⁵ Base de Datos Única de Afiliados- BDUA: Es la base que contiene la información de los afiliados plenamente identificados, pertenecientes a los distintos regímenes del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (Régimen Subsidiado, Contributivo y Regímenes Especiales). Puede ser consultada en <https://www.adres.gov.co/BDUA/Consulta-Afiliados-BDUA>

En total se caracterizaron 61 EAPBs entre las solicitudes de importación para paciente específico y urgencia clínica, evidenciándose que los pacientes reportados en las solicitudes de importación se encuentran principalmente afiliados a la EPS Sanitas (14,9%; n=301), Coomeva (10,9%; n= 220), Sura (10,5%; n= 211), Nueva EPS (9,9%; n=201) y Cafesalud (8,3%; n=168).

6.4.8 Especialidades médicas de los prescriptores

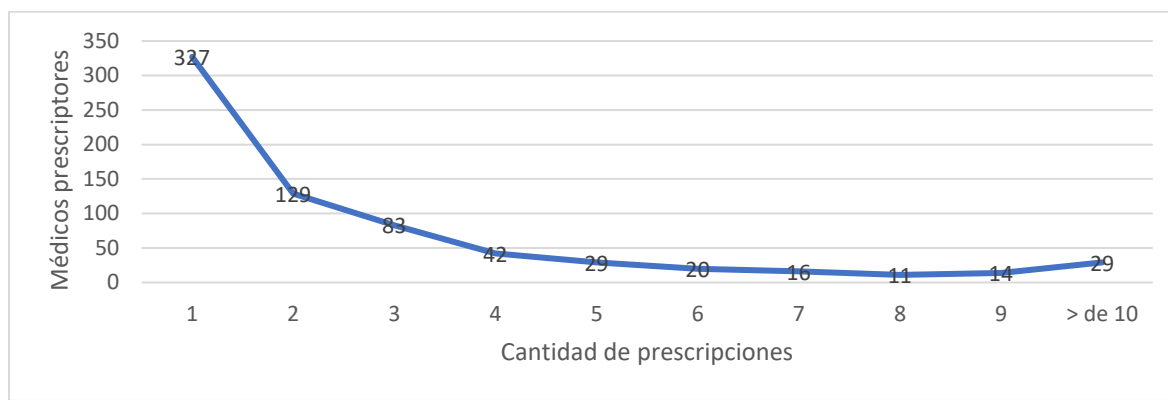
En la base de datos a la cual se tuvo acceso, se detalla la información de los 700 médicos prescriptores con su respectiva especialidad y registro médico. En este análisis de identificaron los 10 profesionales con mayor número de prescripciones durante los años 2016 y 2017 como se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. *Top 10 de médicos con mayor número de prescripciones*

Médico	Especialidad	2016	2017	TOTAL
Médico 1	Genética clínica	-	30	30 (1,4%)
Médico 2	Genética humana	23	3	26 (1,3%)
Médico 3	Inmunología -alergología	9	15	24 (1,2%)
Médico 4	Medicina interna-hematología	22		22 (1,1%)
Médico 5	Medicina interna-hepatología	18	1	19 (0,9%)
Médico 6	Neumología	14	4	18 (0,8%)
Médico 7	Hemato oncología pediátrica	-	18	18 (0,8%)
Médico 8	Endocrinología oncológica	11	6	17 (0,8%)
Médico 9	Hepatología -gastroenterología	16	1	17 (0,8%)
Médico 10	Genética humana	13	3	16 (0,7%)

Como es evidente los médicos prescriben más de una vez medicamentos vitales no disponibles, por lo que en la Ilustración 4 se detalla la cantidad de médicos prescriptores versus la cantidad de prescripción que se han evidenciado en las solicitudes de importación.

Ilustración 4 Cantidad de prescripciones por médico reportado



Con ilustración anterior se evidencia que 29 médicos tratantes han prescrito más de 10 veces medicamentos vitales no disponibles. Lo anterior sugiere que los médicos se encuentran en constantes capacitaciones en las que se actualizan y conocen nuevos y alternativos tratamientos para atender ciertas patologías, en ocasiones mucho antes de que los medicamentos obtengan registro sanitario por parte del INVIMA, inclusive, mucho antes de que estos sean incluidos en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

6.4.9 Diagnósticos más frecuentes.

Los medicamentos solicitados como vitales no disponibles, de acuerdo con su definición son aquellos que se requieren para tratar patologías que no cuentan con tratamientos autorizados con registro sanitario en el país, sin embargo, acorde a la información

suministrada por cada una de las solicitudes durante los años 2016 y 2017, se determina con exactitud las patologías para los que fueron indicados los medicamentos.

En la tabla 18, se clasifican los diagnósticos de manera general para las solicitudes de paciente específico y urgencia clínica, para las solicitudes de varios pacientes no se realiza estudio de historia clínica porque se verifica la información técnica de la calidad del medicamento, por lo que el solicitante en la mayoría de los casos no indica la patología a tratar. Durante los años de estudio de 250 solicitudes para varios pacientes solo se cuenta con el diagnóstico de 29 solicitudes. Por lo anterior se identificaron en total 368 diagnósticos frecuentes de 2100 solicitudes, de estas se escogió un top diez de los diagnósticos declarados en las historias clínicas y solicitudes.

Tabla 18 . *Diagnósticos reportados en las solicitudes.*

CIE-10	Diagnostico	2016	2017	Total
C910	Leucemia linfoblástica aguda	101 (7,5%)	60 (6,1%)	161 (6,9%)
G710	Distrofia muscular	78 (5,8%)	55 (5,6%)	133 (5,7%)
B182	Hepatitis viral tipo C crónica	71 (5,2%)	50 (5,1%)	121 (5,2%)
T783	Edema angioneurótico	33 (2,5%)	56 (5,7%)	89 (3,8%)
J841	Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis	56 (4,2%)	12 (1,2%)	68 (2,9%)
C900	Mieloma múltiple	30 (2,2%)	23 (2,3%)	53 (2,2%)
E780	Hipercolesterolemia pura	48 (3,6%)	3 (0,3%)	51 (2,2%)
C919	Leucemia linfoide, sin otra especificación	45 (3,4%)	3 (0,3%)	48 (2,0%)
J849	Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada	38 (2,8%)	6 (0,6%)	44 (1,8%)
N301	Cistitis intersticial (crónica)	30 (2,2%)	12 (1,2%)	42 (1,8%)
	Total	1342 (100%)	979 (100%)	2321 (100%)

Una vez identificado los 10 diagnósticos más registrados en las solicitudes y clasificados de acuerdo con su CIE-10, se evidencia que estos son coherentes con los medicamentos presentados para importar bajo la modalidad de vital no disponible.

La patología más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda (CIE-10: C910), para la cual solicitan una amplia gama de medicamentos perteneciente al subgrupo terapéutico L01X - *otros agentes antineoplásicos*, como la Asparaginasa pegilada, la Asparaginasa Erwinia y el Blinatumomab. Además de otros medicamentos pertenecientes al subgrupo terapéutico L01A- *agentes alquilantes*, como el Tiotepa y el Busulfan, que a diferencia de los primeros no son de alto costo, sino que el país enfrenta desabastecimiento debido a sus bajos costos.

La segunda patología destacada es la distrofia muscular (CIE-10: G710), en las solicitudes registradas los medicamentos solicitados en su gran mayoría son los pertenecientes al subgrupo terapéutico M09A - *otras drogas para trastornos del sistema musculoesquelético*, como el Ataluren y otros medicamentos como la Creatina Monohidrato y el Ubiquinol Liposomal.

Para la Hepatitis Viral Tipo C Crónica (CIE-10: B182), los medicamentos más solicitados corresponden al subgrupo terapéutico J05A - *antivirales de acción directa*, principalmente Sofosbuvir, el Sofosbuvir + Ledipasvir y el Elbasvir.

6.5 Costos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud asociados al recobro de medicamentos vitales no disponibles solicitados por vía judicial.

Para la cuantificación de los costos se realizó el análisis de la base de datos de recobros de medicamentos solicitados por tutela en la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social- ADRES durante los años 2016-2017. Las variables analizadas fueron: número y fecha de fallo de tutelas recibidas por cada año vs el valor recobrado, los diagnósticos reportados vs valor recobrado y el valor promedio de la unidad del medicamento.

En esta parte del trabajo, solo se hace referencia a los presentados en ADRES dando cumplimiento a una Acción de tutela, en la cual pueda que este o no vinculado el INVIMA en el cumplimiento del fallo.

6.5.1 Número y año de fallo de las tutelas recibidas por año vs el valor total recobrado.

Una vez analizada la información se evidencia 1254 tutelas que fueron presentadas durante los dos años de estudio que costaron en total \$ 25.315.191.295 al SGSSS. De las 1254 solicitudes de recobros de medicamentos vitales no disponibles por orden judicial para el año 2016, se recobraron 710 tutelas (56,6%) que sumaron \$ 15.017.551.440, y en el año 2017, se recobraron 544 tutelas (43,4%) que sumaron \$ 10.297.639.855.

En la tabla 19 es posible visualizar los fallos emitidos desde el 1999 que se recobraron en los años 2016 y 2017, y los costos en el sistema de salud.

Tabla 19 Número y año de fallo de las tutelas recibidas por año vs el valor total recobrado

Año	2016	2017	
Fallo	Número de tutelas		Total
1999	-	1	1 (0,1%)
2000	7	5	12 (1,0%)
2001	2	10	12 (1,0%)
2002	10	2	12 (1,0%)
2003	4	-	4 (0,3%)
2004	22	16	38 (3,0%)
2005	50	31	81 (6,5%)
2006	17	15	32 (2,6%)
2007	29	27	56 (4,5%)
2008	61	69	130 (10,4%)
2009	50	37	87 (6,9%)
2010	23	13	36 (2,9%)
2011	32	29	61 (4,9%)
2012	54	35	89 (7,1%)
2013	96	40	136 (10,8%)
2014	124	78	202 (16,1%)
2015	103	62	165 (13,2%)
2016	26	67	93 (7,4%)
2017	-	7	7 (0,6%)
Total	710 (56,6%)	544 (43,4%)	1254 (100%)
Valor total recobrado	\$ 15.017.551.440	\$ 10.297.639.855	\$ 25.315.191.295

Las tutelas recobradas durante los años 2016 y 2017, en su gran mayoría, no son fallos emitidos durante el mismo año recobrado, en el análisis fue posible evidencia que realizaron recobros por tutelas resueltas desde el año 1999, es decir que existe la probabilidad que los medicamentos recobrados durante los años de estudio, judicializados desde el 1999, hayan sido recobrados a partir de ese mismo año.

La judicialización de la salud es una respuesta social a una necesidad que el sistema de salud no satisface. Se presentan como resultado a una presunta vulneración de un derecho fundamental como el de la vida y el de la salud, sea por falta de cobertura en salud,

limitaciones en el acceso y poca calidad del servicio (Sourdis *et al.*, 2018). En Colombia se pensaría que después de la declaración de la salud como derecho fundamental y todas las acciones establecidas que conllevan a garantizar el derecho a la salud tal como se establece la Ley 1751 de 2015, la judicialización de la salud se reduciría a cero, al parecer el esfuerzo del país no ha sido suficiente y aún se requiere obtener acceso a los medicamentos mediante el poder judicial (Vargas-Peláez, *et al.*, 2014), igual a como se requirió antes de la Ley 1751 de 2015.

6.5.2 Diagnósticos reportados vs valor recobrado

En la base suministrada por ADRES no se encontró la descripción del medicamento recobrado por lo que no fue posible identificar los principios activos solicitados, sin embargo, fue posible identificar algunos de los medicamentos involucrados al partir de los diagnósticos.

En la tabla 20 se observa los diagnósticos para los cuales se solicitó el recobro de medicamentos vitales no disponibles por orden judicial.

Tabla 20 Diagnósticos reportados vs valor recobrado

CIE 10	Descripción	Número De Tutela				Valor Recobrado	
		2016	2017	Total			
E762	Otras Mucopolisacaridosis	42	30	72	(5,7%)	\$ 5.777.745.272	22,8%
E763	Mucopolisacaridosis No Especificada	28	9	37	(3,0%)	\$ 3.525.649.266	13,9%
E780	Hipercolesterolemia Pura	6	15	21	(1,7%)	\$ 3.124.132.336	12,3%
T783	Edema Angioneurótico	1	25	26	(2,1%)	\$ 2.440.880.985	9,6%
E760	Mucopolisacaridosis Tipo I	15	5	20	(1,6%)	\$ 1.584.066.210	6,3%
M353	Polimialgia Reumática	4	4	8	(0,6%)	\$ 937.389.110	3,7%
C910	Leucemia Linfoblástica Aguda	4	5	9	(0,7%)	\$ 778.403.633	3,1%
K732	Hepatitis Crónica Activa, No Clasificada En Otra Parte	12		12	(1,0%)	\$ 606.386.816	2,4%
E770	Defectos En La Modificación Postraslacional De Enzimas Lisosomales	44	19	63	(5,0%)	\$ 597.336.363	2,4%
Z000	Examen Médico General	3		3	(0,2%)	\$ 362.668.152	1,4%
Total 176		710	544	1254	(100,0%)	\$ 25.315.191.295	100,0%

De la información reportada en la base de datos de ADRES, se identificaron 176 diagnósticos, el más reportado fue el Síndrome de Morquio o Mucopolisacaridosis (n= 72; 5,7%) con un costo total del 22,6% (\$ 5.777.745.272) de lo recobrado en los dos años. La mucopolisacaridosis (MPS) que es deficiencia de enzimas que participan en el metabolismo de glucosaminglucanos (GAG) a nivel lisosomal ocasionando acumulación de GAG intracelular, produciendo alteraciones de múltiples órganos y sistemas (*Suarez-Guerrero, et al, 2016*). Para tratar esta patología se incluyó en el listado de medicamentos vitales no disponibles el producto Vimizim® Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 1mg/ml, información que se reportó en el acta 8 del año 2015 de la COMISIÓN REVISORA de la SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS. En el año 2016, el producto Vimizim® Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 1mg/ml obtuvo registro sanitario INVIMA 2016M-0016902, siendo titular de este BIOMARIN COLOMBIA LTDA BIOLÓGICOS («Sistema de Trámites en Línea Consultas Públicas», s. f.), por consiguiente este medicamento perdió su calidad de vital no disponible en el año 2016. Este medicamento, ha sido considerado como un medicamento de alto costo, con un promedio por vial de \$ 2,777.580.

El diagnóstico hipercolesterolemia, durante el año 2016 se autorizaba como vital no disponible el Lomitapide, el cual obtuvo registro sanitario para las tres concentraciones solicitadas en el transcurso del 2016, (INVIMA 2016M-0017329; INVIMA 2016M-0017308; INVIMA 2016M-0017029), con titularidad por parte de VALENTECH PHARMA COLOMBIA SAS («Sistema de Trámites en Línea Consultas Públicas», s. f.), perdiendo la calidad de vital no disponible.

Para el Edema angio-neurótico durante los años de estudio y hasta el presente se autoriza la importación como medicamento vital no disponible del Inhibidor C1 Esterasa y de Conestat alfa, ninguno de los dos tiene registro sanitario. Para la Hepatitis Crónica Activa, No Clasificada en otra parte se asume que se representaron solicitudes de Sofosbuvir – Ledipasvir y Sofosbuvir, los cuales cuentan con registro sanitario INVIMA desde el año 2017 (INVIMA 2017M-01782; INVIMA 2017M-0017665) siendo titular GILEAD SCIENCES IRELAND UC («Sistema de Trámites en Línea Consultas Públicas», s. f.).

Para los casos de Leucemia Linfoblástica, defectos en la modificación postraslacional de enzimas lisosomal, Polimialgia Reumática y Examen Médico General, con esa sola información no fue posible determinar que medicamentos solicitaron por vía judicial.

Los medicamentos usados para estas patologías tienen un margen de ganancia alto debido al menor tiempo de desarrollo clínico, los incentivos relacionados con la investigación y el desarrollo (Hughes & Jannine Poletti-Hughes, 2016), por lo que no es claro si por este mecanismo, es decir, judicializando la salud se está otorgando un reconocimiento real al derecho a la salud o se está beneficiando a la industria farmacéutica mediante la esperanza de vida ofrecida a los pacientes como es mencionado por Vargas et al (Vargas *et al.*, 2019).

6.5.3 Valor promedio del gasto en Salud.

De la base suministrada por ADRES fue posible verificar el valor recobrado año por año.

En la tabla 21 se detalla el gasto en recobros de medicamentos vitales no disponibles suministrados por vía judicial.

Tabla 21 Valor promedio del gasto en Salud en recobros de medicamentos vitales no disponibles suministrados por vía judicial.

Año	No Medicamentos	Valor del Recobro
2016	710	\$ 15.017.551.440
2017	544	\$ 10.297.639.855
Total	1254	\$ 25.315.191.295
Promedio	627	\$ 12.657.595.648

En el informe número 17 de Papeles en Salud emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social en noviembre de 2018 denominado Estructura del gasto en Salud en Colombia, se estipula que para el año 2016 el monto para el plan de beneficios ascendió a 39 billones y 3,5 billones para el conjunto de prestaciones no incluidos en el plan de beneficios. Con base en lo anterior, el promedio del gasto en salud (\$ 12.657.595.648) en medicamentos vitales suministrados por vía judicial corresponde al 36,2% del presupuesto asignado para el conjunto de prestaciones no incluidas en el plan de beneficios, lo cual es extremadamente alto para solo referirse a 627 medicamentos cuando Colombia cuenta con una población de 49 millones de habitantes que en algún momento de su vida pueden llegar a requerir medicamentos no incluidos en el plan de beneficios.

7. Conclusiones

El objetivo principal de este trabajo era analizar la regulación de medicamentos vitales no disponibles nacional e internacional y caracterizar las solicitudes de importación de medicamentos en calidad de vital no disponible, acorde al Decreto 481 de 2004, radicadas en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, en los años 2016 y 2017. Durante el desarrollo de este trabajo, se evidenció el gran impacto a nivel mundial que tuvo la proclamación de *Orphan Drug Act*, en los Estados Unidos, impulsado o siendo la guía para que otros países, como los contemplados en este trabajo decidieran establecer sus propias legislaciones para el desarrollo y/o comercialización de medicamentos que se requieren para tratar enfermedades huérfanas o de condiciones especiales.

Es evidente la diferencia en el número de medicamentos asignados como huérfanos en Estados Unidos en relación con el número de medicamentos incluidos como vitales no disponibles en Colombia, hasta el año 2018 para ser exactos hay una diferencia de 4626 medicamentos, sin embargo, Estados Unidos lleva 23 años más que Colombia regulando el tema con incentivos claramente definidos motivando a la industria farmacéutica a desarrollar y comercializar este tipo de medicamentos.

Con respecto a la caracterización de las solicitudes se evidenció que el comportamiento de las solicitudes varió en los dos años de estudio, las radicaciones para paciente específico y urgencia clínica disminuyeron con respecto al año anterior, y las solicitudes para varios pacientes aumentaron. De acuerdo con lo establecido en el Decreto 481 de 2004 las solicitudes de autorización de importación para varios pacientes permiten la importación de

un mismo medicamento para diferentes pacientes realizando un solo pago en la solicitud que, de acuerdo con los requisitos establecidos en el artículo 10 del mencionado decreto, no requiere la presentación de la información médica (Historia Clínica y prescripción médica), facilitando la radicación del trámite, pero aumentando las dificultades para que el instituto pueda realizar seguimiento del medicamento autorizado. En el caso de las solicitudes para paciente específico y urgencia clínica, el interesado presenta la información clínica pero no presenta certificado de análisis, ni número de lote, es decir, que no se puede verificar la calidad del medicamento importado a través de un certificado de análisis y/o realizar la trazabilidad al producto importado con el número de lote.

Por otra parte, de todas las solicitudes recibidas el 75, 6% fueron autorizadas. Desafortunadamente, los motivos de negación no se encuentran registrados en las bases de datos a las cuales se obtuvo acceso, por lo que no fue posible caracterizar este aspecto. Algunas causas de negación podrían ser el no cumplimiento de los requisitos, no dar respuesta satisfactoria o desistir del trámite, lo cual sería interesante abordar en otra investigación.

Una vez identificados los solicitantes, se evidencia que en su mayoría son personas jurídicas registradas como Sociedades por acciones simplificadas SAS (63.6%), las cuales cuentan dentro de su objeto social con actividades de importación y comercialización de medicamentos con la actividad económica 4645 correspondiente a “*Comercio al por mayor de productos farmacéuticos, cosméticos y de tocador*”, también se encontraron solicitudes realizadas por personas naturales, las cuales solo representaron el 5,7%, es decir que a pesar que las solicitudes puede ser presentadas por cualquier persona, estos trámites son canalizados a través de importadores en los cuales se concentra la comercialización de estos

medicamentos, tanto así que en 2 empresas de las 83 identificadas se concentraron el 35,9% de los trámites.

Acorde al ATC, independientemente del tipo de trámite, los medicamentos más solicitados son los L01X. Otros agentes antineoplásicos, lo que reafirma que el cáncer es uno de los problemas más importantes de salud pública en Colombia. De igual manera por tipo de trámite se evidenció que el sofosbuvir fue el más solicitado en las solicitudes de paciente específico, la asparaginasa pegilada en las solicitudes de uso exclusivo en urgencia clínica y los extractos alérgicos en las solicitudes de varios pacientes.

Los pacientes presentados en las solicitudes de importación en su gran mayoría, se encontraban afiliados al régimen contributivo, lo que indica que posiblemente el acceso a este tipo de medicamentos es menor en el régimen subsidiado, sea por falta de especialistas o por desconocer el Decreto 481 de 2004.

En la cuantificación de costos, solo fue posible determinar los recobros de medicamentos vitales no disponibles por orden judicial, evidenciando que 1254 tutelas de medicamentos vitales no disponibles fueron presentadas ante ADRES durante los dos años de estudio con un valor de recobro de \$ 25.315.191.295 en total, que representa un gasto promedio por año del 36,2% del presupuesto asignado para el conjunto de prestaciones no incluidas en el plan de beneficios. Porcentaje alto para solo estar hablando de un selecto grupo de medicamentos para un grupo de pacientes.

Con este trabajo se encontró que en los ejemplos analizados los medicamentos catalogados e importados como vitales no disponibles, en agencias sanitarias de referencia de otros países, se les ha otorgado registro sanitario o autorización de comercialización mucho antes

que Colombia. De igual manera, es visible que se presentan solicitudes de principios activos que no están incluidos en el listado de medicamentos vitales, algunos para tratar enfermedades huérfanas y en otros casos para tratar enfermedades más comunes de alto impacto en la salud pública como el cáncer. Los medicamentos solicitados son de alto costo y a la fecha no hay control en el precio de comercialización.

Las limitaciones que se presentaron durante el desarrollo de esta investigación fue el acceso a información relacionada con los recobros, pues ADRES solamente tiene alcance sobre el régimen contributivo y no se cuenta con datos del régimen subsidiado ni de los regímenes especiales. Adicionalmente, en la base de datos de ADRES no se especificaba el medicamento vital no disponible por el que se hacía el recobro, a nivel nacional, debido a que los medicamentos vitales no disponibles es un tema poco conocido a pesar del impacto que tiene en la salud de los colombianos.

Por lo anterior, se sugiere una modificación del decreto donde se tenga en cuenta los mecanismos para realizar seguimientos a los tratamientos y también trazabilidad a los medicamentos autorizados y así mismo se establezcan mecanismos efectivos para ejercer control de los precios de comercialización, y establezcan requisitos que permita la participación de las EAPB y/o EPS en la solicitud de importación, con el fin de mejorar la articulación de los actores involucrados, médicos, pacientes, INVIMA y el propio Ministerio de Salud, lo cual contribuiría a fomentar el uso racional de medicamentos vitales no disponibles beneficiando la salud de los Colombianos y los recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

8. Bibliografía.

- Abraham, G. M., & Spooner, L. M. (2014). Sofosbuvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C: New Dog, New Tricks. *Clinical Infectious Diseases*, 59(3), 411-415.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciu265>
- AEMPS. (2015). *INFORME_MEDICAMENTOS_ESPECIALES_8_agosto_1512.pdf*.
Recuperado de
https://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/INFORME_MEDICAMENTOS_ESPECIALES_8_agosto_1512.pdf
- Althuis, T. (1980). Orphan drugs—Debunking a myth. *The New England Journal Of Medicine*, 303(17), 1004-1005.
- Asbury, C. H., & Stolley, P. D. (1981). Orphan drugs: Creating a policy. *Annals of Internal Medicine*, 95(2), 221-224.
- Ballón Cossío, D. (2014). L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 53(1), 24-28. Recuperado de
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-06752014000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Becerril-Montekio, V., Reyes, J. de D., & Manuel, A. (2011). Sistema de salud de Chile. *Salud Pública de México*, 53, s132-s142. Recuperado de
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342011000800009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Bernal, O., & Barbosa, S. (2015). La nueva reforma a la salud en Colombia: El derecho, el aseguramiento y el sistema de salud. *Salud Pública de México*, 57(5), 433.
<https://doi.org/10.21149/spm.v57i5.7623>

- Blake, M. I. (1978). The Drug Regulation Reform Act of 1978. *JAMA*, 240(15), 1586-1587. <https://doi.org/10.1001/jama.1978.03290150032010>
- Bombillar, F. M. (2014). Acceso al medicamento y derecho a la protección de la salud: Régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea | Francisco Bombillar. Academia.edu. Recuperado 24 de junio de 2019, de https://www.academia.edu/9852736/Acceso_al_medicamento_y_derecho_a_la_proteccion_de_la_salud_r%C3%A9gimen_jur%C3%ADdico_de_los_medicamentos_hu%C3%A9rfanos_en_la_Uni%C3%B3n_Europea
- Botero, Catalina. (2009). *La acción de tutela en el ordenamiento constitucional colombiano*. Recuperado de <https://escuelajudicial.ramajudicial.gov.co/biblioteca/content/pdf/a6/10.pdf>
- CAC. (2019). Quiénes Somos. Recuperado 6 de julio de 2019, de Cuenta de alto costo website: <http://www.cuentadealtocosto.org/index.php/quienes-somos#?que-es-la-cac>
- Calderón, C. A. A., Botero, J. C., Bolaños, J. O., & Martínez, R. R. (2011). Sistema de salud en Colombia: 20 años de logros y problemas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(6), 2817-2828. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000600020>
- Carbajal, L. (2015). Enfermedades raras. Recuperado 26 de julio de 2019, de <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v36n5/2395-8235-apm-36-05-00369.pdf>
- Cardona-Villa, R., Sánchez, A., Larenas-Linnemann, D., Járes, E., & Sánchez, J. (2018). Extractos alérgicos para inmunoterapia en Latinoamérica. *Revista Alergia México*, 65(1), 25-40. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i1.287>

- Caviedes, N. C., & Lombana, F. D. (2016). *ANÁLISIS DE LA EFICIENCIA DE LA REGULACIÓN DE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS EN COLOMBIA 2008 Y 2014 Trabajo de grado presentado para optar al título de Magister en Ciencias Económicas. Universidad Santo Tomas. Bogotá Colombia.*
- Chary, K. V. (2016). Expedited drug review process: Fast, but flawed. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 7(2), 57-61.
<https://doi.org/10.4103/0976-500X.184768>
- Circular 02.* , Pub. L. No. Circular 2 de 2011, Diario Oficial No. 48.310 de 12 de enero de 2012 (2012).
- Circular 03.* , Pub. L. No. Circular 3 de 2013, Diario Oficial No. 48.798 de 22 de mayo de 2013 (2013).
- Circular 06.* , Pub. L. No. Circular 06 de 2018., Diario Oficial No. 50.677 del 6 de agosto del 2018 (2018).
- COFEPRIS MMHH.* (2018, febrero). Recuperado de http://www.femexer.org/wp-content/uploads/presentaciones/COFEPRIS-MMHH_por-Quim-Alfonso-Olvera-Salas.pdf
- Comisión Europea. (2013, octubre 23). What is Horizon 2020? [Text]. Recuperado 1 de julio de 2019, de Horizon 2020â€”European Commission website:
<https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/what-horizon-2020>
- Constitución Política de Colombia.* (1991). 170.
- Corte Constitucional de Colombia. *Sentencia No. T-484/92.* , (1992).

- Corte Constitucional de Colombia. (1993). Sentencia No. T-494/93. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1993/t-494-93.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1994). Sentencia No. C-408/94. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1994/C-408-94.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1995). Sentencia No. T-207/95. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1995/T-207-95.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1997a). Sentencia SU-111/97. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1997/SU111-97.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1997b). Sentencia SU-480/97. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1997/su480-97.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1998). Sentencia T-328/98. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1998/T-328-98.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1999a). Sentencia T-027/99. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1999/T-027-99.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (1999b). Sentencia T-177/99. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1999/T-177-99.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (2000). Sentencia T-101/00. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2000/T-101-00.htm>
- Corte Constitucional de Colombia. (2008). Sentencia T-760/08. Recuperado 15 de junio de 2019, de <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2008/T-760-08.htm>

Dal-Ré, R. (2017). El desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos. *EIDON*, 31-46.

<https://doi.org/10.13184/eidon.47.2017.1-2>

Decisión nº 1110/94/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de abril de 1994, relativa al cuarto programa marco de la Comunidad Europea para acciones comunitarias en materia de investigación y desarrollo tecnológicos y demostración (1994-1998). , Pub. L. No. 31994D1110, 126 OJ L (1994).

Decreto 19 de 2012. , Pub. L. No. Decreto 19 de 2012, Diario Oficial No. 48.308 de 10 de enero de 2012 (2012).

Decreto 481. , Pub. L. No. Decreto 481 de 2004, Diario Oficial 45.466, de 19 de febrero de 2004 (2004).

DECRETO 539 DE 2014. , Pub. L. No. Decreto 539, DIARIO OFICIAL. AÑO CXLIX. N. 49090. 12, MARZO, 2014. PÁG. 15.

Decreto 590. , Pub. L. No. Decreto 590 de 2014, Diario Oficial 49103 de marzo 25 de 2014 (2014).

Decreto 1011. , Pub. L. No. DECRETO 1011 DE 2006, Diario oficial 46.230 de 03 de abril de 2006 (2006).

Decreto 1074. , Pub. L. No. DECRETO 1074 DE 2015, Diario oficial N°:49693 de 11 de noviembre de 2015 (2015).

Decreto 1954 de 2012. , Pub. L. No. Decreto 1954, Diario Oficial 48558 de septiembre 19 de 2012 (2012).

Decreto 2078 de 2012â□”Gestor Normativo Función Pública. (s. f.). Recuperado 7 de julio de 2019, de

<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=66709>

Decreto 2498. , Pub. L. No. Decreto 2498 de 2018, Diario oficial N. 50.821 de 29 diciembre de 2018. PAG. 3 (2018).

Decreto 2699 de 2007. , Pub. L. No. Decreto 2699, DIARIO OFICIAL. AÑO CXLIII. N. 46688. 13, JULIO, 2007. PÁG. 11. (2007).

Decreto 4107. , Pub. L. No. Decreto 4107 de 2011, Diario Oficial No. 48.241 de 2 de noviembre de 2011 (2011).

Decreto por el que se adicionan los artículos 224 Bis y 224 Bis 1 a la Ley General de Salud. , Pub. L. No. Decreto por el que se adicionan los artículos 224 Bis y 224 Bis 1 a la Ley General de Salud., DOF: 30/01/2012 (2014).

Disposición 4622. , DI-2017-10874-APN-ANMAT#MS de 18 de octubre de 2017 § (2017).

Disposición 10874. , Pub. L. No. DI-2017-10874-APN-ANMAT#MS de 18 de octubre de 2017 (2017).

Dondo, M., Monsalvo, M., & Garibaldi, L. A. (2016). Determinantes de la equidad en el financiamiento de los medicamentos en Argentina: Un estudio empírico. *Cadernos de Saúde Pública*, 32, e00012215. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00012215>
eCFR. (2019, junio 27). ECFR — Code of Federal Regulations. Recuperado 1 de julio de 2019, de <https://gov.ecfr.io/cgi-bin/retrieveECFR?gp=1&SID=d7fd29e8b601aa54db9b5bbdcc53aec&ty=HTML&h=L&mc=true&n=pt21.5.316&r=PART>

EMA. (2018, septiembre 17). Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) [Text]. Recuperado 23 de junio de 2019, de European Medicines Agency website:

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>

FDA. (2019, abril 23). Office of Orphan Products Development. Recuperado 1 de julio de 2019, de FDA website: <http://www.fda.gov/about-fda/office-special-medical-programs/office-orphan-products-development>

García, P., & Alonso, J. M. (2010). El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. *Farmacia Hospitalaria*, 34(3), 103-105. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.02.001>

Gaviria, A. G. (2017). *PAPELES EN SALUD No. 09* (p. 52).

Greene, J. A., & Podolsky, S. H. (2012). Reform, Regulation, and Pharmaceuticals — The Kefauver–Harris Amendments at 50. *The New England journal of medicine*, 367(16), 1481-1483. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1210007>

Guerrero, R., Gallego, A. I., Becerril-Montekio, V., & Vásquez, J. (2011). Sistema de salud de Colombia. *Salud Pública de México*, 53, s144-s155. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342011000800010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Hall, A. K., & Carlson, M. R. (2014). The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable & Rare Diseases Research*, 3(1), 1-7. <https://doi.org/10.5582/irdr.3.1>

Henrard, S., & Arickx, F. (2016). Negotiating prices of drugs for rare diseases. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(10), 779-781. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.163519>

- Herder, M. (2017). What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Medicine*, 14(1).
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002191>
- Hernández, J. M. R., Rubiano, D. P. R., & Barona, J. C. C. (2015). Barreras de acceso administrativo a los servicios de salud en población Colombiana, 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(6), 1947-1958. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015206.12122014>
- Hughes, D. A., & Jannine Poletti-Hughes. (2016, octubre 21). *Rentabilidad y valor de mercado de las compañías de medicamentos huérfanos: Un estudio retrospectivo de casos y controles de propensión adaptada*. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0164681>
- Hughes, D. A., & Poletti-Hughes, J. (2016). Profitability and Market Value of Orphan Drug Companies: A Retrospective, Propensity-Matched Case-Control Study. *PLOS ONE*, 11(10), e0164681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164681>
- ifarma. (2015). *Fundacion-ifarma-hepatitis.pdf*. Recuperado 22 de julio de 2019, de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/fundacion-ifarma-hepatitis.pdf>
- INVIMA. (2017). *Publicación de criterios técnicos para alimentos con propósitos médicos especiales*. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Recuperado 30 de junio de 2019, de <https://www.invima.gov.co/web/guest/publicaci%C3%B3n-de-criterios-t%C3%A9cnicos-para-alimentos-con-prop%C3%B3sitos-m%C3%A9dicos-especiales?inheritRedirect=true>

- INVIMA. (2018). Medicamentos Vitales No Disponibles. Invima. Recuperado 31 de marzo de 2019, de <https://www.invima.gov.co/medicamentos-vitales-no-disponibles.html#procedimiento>
- INVIMA. (2019). VUCE - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Recuperado 24 de junio de 2019, de <https://www.invima.gov.co/vuce>
- Jaramillo-Mejía, M. C., & Chernichovsky, D. (2015). Información para la calidad del sistema de salud en Colombia: Una propuesta de revisión basada en el modelo israelí. *Estudios Gerenciales*, 31(134), 30-40.
<https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.004>
- Kennedy, D. (1978). *Creative Tension: FDA and Medicine*.
- Ley 100.* , Pub. L. No. Ley 100 de 1993, Diario Oficial No. 41.148 de 23 de diciembre de 1993 (1993).
- Ley 1437.* , Pub. L. No. Ley 1437 de 2011, Diario Oficial No. 47.956 de 18 de enero de 2011 (2011).
- Ley 1438.* , Pub. L. No. Ley 1438 DE 2011, Diario Oficial No. 47.957 de 19 de enero de 2011 LEY 1438 DE 2011 (2011).
- Ley 1712.* , Pub. L. No. Ley 1712 de 2014, Diario Oficial No. 49.084 de 6 de marzo de 2014 (2014).
- Ley 1753.* , Diario Oficial No. 49.538 de 9 de junio de 2015 § (2015).
- Marovac, J. (2001). Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: De la molécula al fármaco. *Revista médica de Chile*, 129(1), 99-106. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872001000100015>

Martínez, M. L. O., Durán, M. E. M., García, O. P., & Bonilla, H. Q. (2016). *Protocolo de Vigilancia en Salud Pública*. (02), 23.

Medina, S., & Kottow, M. (2015). Ética de la protección y ley Ricarte Soto: De heridas y parches. *Revista Chilena de Salud Pública*, 19(3), 305-312.

<https://doi.org/10.5354/0719-5281.2015.37647>

Mestre, J., Iniesta, M., Trapero, M., Espín, J., & Brosa, M. (2019). Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España. *Gaceta Sanitaria*.

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.02.008>

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. (2018, marzo 16). Ingresar al país medicamentos para uso personal. Recuperado 1 de julio de 2019, de Argentina.gob.ar website:

<https://www.argentina.gob.ar/ingresar-al-pais-medicamentos-para-uso-personal>

MINSALUD. (2017a). ¿Qué es el aplicativo Mipres? Recuperado 16 de junio de 2019, de

<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Que-es-el-aplicativo-Mipres.aspx>

MINSALUD. (2017b). *Via clinica para el tratamiento-de la hepatitis C.pdf*. Recuperado de

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/Via-clinica-para-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C.pdf>

MINSALUD. (2018). Minsalud fijó aumento de UPC para 2019. Recuperado 17 de junio de 2019, de <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/minsalud-fijo-aumento-de-upc-para-2019.aspx>

MINSALUD. (2019a). Cáncer. Recuperado 30 de junio de 2019, de

<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Prevenciondel-cancer.aspx>

- MINSALUD. (2019b). Plan de Beneficios en Salud. Recuperado 16 de junio de 2019, de <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
- Nagore, C., Lacalle, E., & Arteché, L. (2008). El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31, 127-143. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272008000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- OMS. (2005). OMS | ¿Qué es un sistema de salud? Recuperado 1 de julio de 2019, de WHO website: <https://www.who.int/features/qa/28/es/>
- OMS. (2016). El acceso a los medicamentos en el contexto del derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental. Recuperado 14 de junio de 2019, de Portal de Información "Medicamentos Esenciales y Productos de Salud website: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js22479es/>
- OMS. (2018). Selección de medicamentos esenciales "Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 04 junio de 2002: El concepto de medicamentos esenciales. Recuperado 16 de junio de 2019, de Portal de Información "Medicamentos Esenciales y Productos de Salud Un recurso de la Organización Mundial de la Salud website: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh3006s/1.html>
- Ophran Drugs Act.*, (1983).
- OPS. (s. f.). *Normas Farmacológicas*. Recuperado de http://www1.paho.org/spanish/ad/th/s/ev/redparf-normas_farmacologicas_spa.pdf

- Orphanet. (2019). Orphanet: Sobre los medicamentos huérfanos. Recuperado 31 de marzo de 2019, de https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA
- Ospina, S. A. T. (2009). Relatoría del foro “¿Para dónde va el sistema de salud en Colombia?” Un análisis al sistema de salud en Colombia. *Revista Soluciones de Postgrado EIA*, 11.
- Pinyol, C., Valmaseda, A., Gómez-Ulloa, D., Solozabal, M., & Restovic, G. (2015). Duración del proceso de financiación en España de los fármacos innovadores aprobados por la Agencia Europea del Medicamento: 2008-2013. *Revista Española de Salud Pública*, 89(2), 189-200. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272015000200007>
- Plan de choque para asegurar abastecimiento de anestésicos locales. (s. f.). Recuperado 19 de julio de 2019, de <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Plan-de-choque-para-asegurar-abastecimiento-de-anest%C3%A9sicos-locales.aspx>
- Prieto, E. B., & Clols, F. B. (2016). Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, su reconocimiento y protagonismo a lo largo del siglo XX. *Debater a Europa*, (14), 189-221. Recuperado de <https://impactum-journals.uc.pt/debatereuropa/article/view/3708>
- Provost, G. P. (1968). “Homeless” or “Orphan” Drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 25(11), 609-609. <https://doi.org/10.1093/ajhp/25.11.609>

- Ramírez, A. M., Rocha, D. E., Durango, L. F., & Rodríguez, S. B. (2016). Implicaciones de la ley estatutaria 1751 de 2015 sobre las entidades promotoras de salud del régimen contributivo. *CES Derecho*, 13-41. <https://doi.org/10.21615/cesder.7.2.2>
- Real Decreto 1015.* , BOE-A-2009-12002 de 20 de julio de 2009. § (2009).
- Resolución 2048.* , Pub. L. No. Resolución 2048 de 2015, Diario oficial N°:49541 12 de junio de 2015 (2015).
- Resolución 3166.* , Pub. L. No. Resolución 3166 de 2015, Diario Oficial No. 49.618 de 28 de agosto de 2015 (2015).
- Resolución 5265.* , Pub. L. No. Resolución 5265 de 2018, Diario Oficial No. 50791 del 28 de noviembre del año 2018. (2018).
- Resolución 5857.* , Pub. L. No. Resolución 5857 de 2018, Diario Oficial 50.818 de diciembre 26 de 2018. (2018).
- Ricarte Soto, J. "Ley 20.850. (2019). Recuperado 24 de marzo de 2019, de Ministerio de Salud website: <https://www.minsal.cl/leyricarte/>
- Rovira Forns, J. (2015). Precios de los medicamentos: Cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control. *Salud Colectiva*, 11, 35-48. Recuperado de https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1851-82652015000100004&script=sci_arttext&tlng=es
- Sacristán, J. M. F., & Torrent-Farnell, J. (2018a). Medicamentos huérfanos. *Arbor*, 194(789), 466. <https://doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3008>
- Sacristán, J. M. F., & Torrent-Farnell, J. (2018b). Medicamentos huérfanos. *Arbor*, 194(789), 466. <https://doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3008>

- Sandoval, G. A., Vacca G, C. P., & Olarte, J. (2008). VITAL MEDICINES NOT AVAILABLE: NATIONAL AND INTERNATIONAL REGULATION ANALYSIS, UPDATE PROPOSAL OF NATIONAL LIST. *Vitae*, 15(1), 77-89.
- Recuperado de
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-40042008000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Santos, Ó., Gómez, A., Vizcaíno, V., Casas, M. C., Ramírez, M. del P., & Olaya, P. (2017). Hepatitis C virus genotypes circulating in Colombia. *Biomédica*, 37(1), 22.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3173>
- Silva, A. P. (2018). *El subsistema de seguridad social en salud*. U. Externado de Colombia.
- Sistema de Tramites en Linea "Consultas Publicas. (s. f.). Recuperado 7 de julio de 2019, de
http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
- Sourdis, C. G., Lloréns, M. B., Pier, E. G., Giedion, U., Araujo, D. V., Distrutti, M., ... Cañón, O. (2018). *La priorización en salud paso a paso: Cómo articulan sus procesos México, Brasil y Colombia*. Inter-American Development Bank.
- Stahl, E. G. (2009). POLÍTICA DE MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.*, 7.
- Suarez-Guerrero, J. L., Gómez Higuera, P. J. I., Arias Flórez, J. S., & Contreras-García, G. A. (2016). Mucopolisacaridosis: Características clínicas, diagnóstico y de manejo.

Revista Chilena de Pediatría, 87(4), 295-304.

<https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004>

Teive, H. A. G., Barbosa, E. R., Lees, A. J., Teive, H. A. G., Barbosa, E. R., & Lees, A. J.

(2017). Wilson's disease: The 60th anniversary of Walshe's article on treatment with penicillamine. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(1), 69-71.

<https://doi.org/10.1590/0004-282x20160166>

Unión Europea. (2019). Comisión Europea | Unión Europea. Recuperado 24 de junio de

2019, de Unión Europea website: https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-commission_es

Vargas, C. M., Rover, M. R. M., Soares, L., Blatt, C. R., Mantel-Teeuwisse, A. K., Rossi,

F. A., ... Farias, M. R. (2019). Judicialization of access to medicines in four Latin American countries: A comparative qualitative analysis. *International Journal for Equity in Health*, 18(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12939-019-0960-z>

Vargas-Peláez, C. M., Rover, M. R. M., Leite, S. N., Rossi Buenaventura, F., & Farias, M.

R. (2014). Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines—A scoping study. *Social Science & Medicine* (1982), 121, 48-55.

<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.08.042>

Villegas, Á. J. R. (2013). Mecanismos de compensación complementarios al ajuste de

riesgo prospectivo en el SGSSS en Colombia y la Cuenta de Alto Costo1. *Revista Desarrollo y Sociedad*. Recuperado de

<https://revistas.uniandes.edu.co/doi/abs/10.13043/dys.71.5>

Young, K. E., Soussi, I., & Toumi, M. (2017). The perverse impact of external reference

pricing (ERP): A comparison of orphan drugs affordability in 12 European

countries. A call for policy change. *Journal of Market Access & Health Policy*,
5(1), 1369817. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1369817>