



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA
REGLAMENTACIÓN DE LOS
MEDICAMENTOS PARA
ENFERMEDADES RARAS O
HUÉRFANAS EN EL PERÚ Y EN LOS
PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA:
ESTADOS UNIDOS Y LA UNIÓN
EUROPEA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
PROPIEDAD INTELECTUAL CON
MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

JESSICA CINTIA HERNANDEZ AVILA
HELEN MARILYN REYNOSO SALVATIERRA

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. MARITZA REATEGUI VALDIVIEZO

PRESIDENTE

MG. LUIS ADRIANZEN RODRIGUEZ

VOCAL

MG. DIEGO ORTEGA SANABRIA

SECRETARIO

DEDICATORIA.JESSICA

A mis amados y queridos padres por su apoyo incondicional para alcanzar mis
metas.

A mi tía Severa quien me cuidó, nunca me soltó de su mano y ahora que ya no
está físicamente conmigo la siento presente.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por darme fuerza, aguante y por permitirme estar aquí.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DEDICATORIA.HELEN

A mis padres y hermanos, por su constante aliento y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS.

Al Mg. Hans Vásquez Soplopucó por la contribución y apoyo en esta investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	17	DICIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	Jessica Cintia Hernández Ávila		
PROGRAMA DE POSGRADO	Propiedad Intelectual Con Mención En Derecho Farmacéutico		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2019		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	Análisis Comparativo de La Reglamentación De los Medicamentos para Enfermedades Raras o Huérfanas en El Perú y en los Países de Alta Vigilancia: Estados Unidos y la Unión Europea		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	989860498		
E-mail	jessica.hernandez@upch.pe		



Firma del Egresado
DNI 41256484

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	17	DICIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	Helen Marilyn Reynoso Salvatierra		
PROGRAMA DE POSGRADO	Propiedad Intelectual Con Mención En Derecho Farmacéutico		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2019		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	Análisis Comparativo de La Reglamentación De los Medicamentos para Enfermedades Raras o Huérfanas en El Perú y en los Países de Alta Vigilancia: Estados Unidos y la Unión Europea		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	995717623		
E-mail	helen.reynoso@upch.pe		



Firma del Egresado
DNI 42766821

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	5
	2.1. OBJETIVO GENERAL.....	5
	2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	6
3.1.	METODOLOGIA	6
3.2.	ANÁLISIS DE LA REGULACIÓN DE LAS AGENCIAS	8
	3.2.1. Estados Unidos – Food and Drug Administration (FDA)	8
	3.2.1.1. Marco Normativo	8
	3.2.1.2. Medicamentos Registrados y enfermedades raras y huérfanas	10
	3.2.1.3. Impacto Positivo	12
	3.2.1.4. Retos	13
	3.2.1.5. Aspectos claves.....	15
	3.2.2. Unión Europea – Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	27
	3.2.2.1. Marco Normativo	27
	3.2.2.2. Medicamentos Registrados y enfermedades raras y huérfanas	28
	3.2.2.3. Impacto Positivo	29
	3.2.2.4. Retos	30
	3.2.2.5. Aspectos Claves	30
	3.2.3. Perú – Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID)	43
	3.2.3.1. Marco Normativo	43
	3.2.3.2. Medicamentos Registrados y enfermedades raras y huérfanas	44
	3.2.3.3. Aspectos Claves	45
3.3.	COMPARACIÓN DE LAS REGULACIONES	48
3.4.	PROPUESTA DE MEJORA.....	51
IV.	CONCLUSIONES	53
V.	RECOMENDACIONES	54
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

RESUMEN

Actualmente en el Perú, la evaluación y aprobación de medicamentos huérfanos no se encuentra debidamente normada, toda vez que no se cuenta con el reglamento para el registro de los medicamentos huérfanos a diferencia de las entidades regulatorias de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que ya cuentan con una reglamentación robusta y parámetros definidos para la revisión y aprobación de los medicamentos, así como beneficios e incentivos para la investigación y desarrollo de estos medicamentos.

El objetivo del presente trabajo es presentar una propuesta de mejora en la reglamentación de los medicamentos para enfermedades raras o huérfanas en el Perú.

Para ello, se analizó la regulación de los países de alta vigilancia sanitaria: Estados Unidos y EMA las cuales cuentan con una reglamentación robusta de los medicamentos huérfanos, donde se identificó varios aspectos claves importantes para el beneficio de la investigación y desarrollo de estos medicamentos.

Con este trabajo de investigación se logró desarrollar una propuesta de mejora en la reglamentación vigente de los medicamentos para enfermedades raras o huérfanas, considerando los aspectos claves previamente identificados.

PALABRAS CLAVES

ENFERMEDADES, HUERFANAS, RARAS, DESIGNACIÓN, REGLAMENTO, INCENTIVOS

ABSTRACT

Currently in Peru, the evaluation and approval of orphan drugs is not properly regulated, since there is no regulation for the registration of orphan drugs, unlike the regulatory entities of the United States (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) that already have robust regulations and defined parameters for the review and approval of drugs, as well as benefits and incentives for the research and development of these drugs.

The objective of this work is to present a proposal for improving the regulation of drugs for rare or orphan diseases in Peru.

To do so, the regulation of countries with high health surveillance was analyzed: the United States and EMA, which have robust regulations for orphan drugs, where several important key aspects were identified for the benefit of the research and development of these drugs.

This research work led to the development of a proposal for improving the current regulations on medicines for rare or orphan diseases, taking into account the key aspects previously identified.

KEYWORDS

DISEASES, ORPHAN, RARE, DESIGNATION, REGULATION, INCENTIVES

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras o huérfanas, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una frecuencia baja, presentan muchas dificultades para ser diagnosticadas y efectuar su seguimiento, tienen un origen desconocido en la mayoría de los casos que conllevan múltiples problemas sociales y con escasos datos epidemiológicos, según normativa nacional (Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, Ley N° 29698, 2011). Las enfermedades raras y huérfanas (ERH) significan un desafío actualmente, pues han carecido durante un largo tiempo de atención hasta los últimos 40 años (Claussen-Portocarrero et al., 2021). Se ha estimado hasta el año 2019 un aproximado de 7000 ERH para las cuales la organización mundial de salud (OMS) afirman que afectan alrededor del 7% de la población mundial bajo la definición de una prevalencia menor a 0.65% o 1% (Claussen-Portocarrero et al., 2021)

En el Perú, la Ley 29698 promulgada el año 2011 declara de Interés Nacional y preferente, la atención y el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas (Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, 2011). Esta ley fue modificada con la Ley 31738 del 2023, en el que se modifica los artículos del 3 al 7 y se incorpora los artículos 8 y 9, el artículo 9 corresponde al Registro sanitario para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas (Congreso de la República, 2023).

La normativa nacional vigente (Decreto Supremo 016-2011-SA) no señala requisitos específicos para este tipo de medicamentos huérfanos, salvo la no obligatoriedad de estudios de fase III para medicamentos para enfermedades raras o huérfanas que hayan sido autorizados como tal en los países de alta vigilancia sanitaria (PAVS) con estudios de fase II (Perú, 2022).

Con la Resolución Ministerial N° 373-2024/MINSA se ha dispuesto la publicación del Proyecto de Decreto Supremo que regula lo dispuesto en el artículo 9 de la Ley N° 29698, que establece requisitos y tiempos menores para autorizar estos medicamentos(Perú, 2024).

Según la OMS, los Medicamentos huérfanos son aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de atención sanitaria de la población; mayor magnitud del beneficio(Costa et al., 2024). La OMS colabora con diversas instituciones internacionales para dar forma a políticas internacionales en materia de enfermedades raras y fortalecer la capacidad de los sistemas de salud con miras a hacer frente a los desafíos relacionados con esas enfermedades. Las actividades se centran en armonizar la forma en que se definen las enfermedades raras a nivel internacional y en establecer las bases de una red mundial de centros de excelencia para ellas (OMS, 2020).

La lista ayuda a los Estados Miembros a establecer prioridades entre los medicamentos para su financiación, adquisición y reembolso públicos(OMS, 2020).

La Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS promueve activamente el acceso a los medicamentos esenciales a nivel mundial, contribuyendo así a la cobertura sanitaria universal (CSU). La lista se creó como una herramienta para ayudar a los países a promover la selección y el uso adecuados de medicamentos eficaces y seguros de acuerdo con las prioridades y contingencias sanitarias locales, a fin de promover el desarrollo de sus propias listas nacionales de medicamentos esenciales. La lista prioriza los medicamentos que ofrecen un alto nivel de beneficio a los pacientes y rechaza aquellos con beneficios inciertos(Costa et al., 2024).

Se observa un aumento en la proporción de medicamentos con una indicación huérfana incluidos en las listas de medicamentos esenciales que fueron aprobados por la FDA y/o la EMA, del 1,9% (4/208) en 1977 al 14,6% (70/478) en 2021. El número de medicamentos huérfanos incluidos en las listas de medicamentos esenciales se ha más que triplicado,

cubriendo un espectro más amplio de áreas terapéutica. En 2021, entre los 70 medicamentos huérfanos en las listas, 26 (37,1%) fueron categorizados como agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, 14 (20,0%) como antiinfecciosos y 13 (18,6%) como productos antiparasitarios(Costa et al., 2024).

En Estados Unidos existe una normativa específica que prevé un marco para promover el acceso a este tipo de medicamentos. Este marco señala incentivos y una serie de requisitos y procedimientos. En 1983 se aprobó la Ley de medicamentos huérfanos (Ley Pública 97-414, 1983) con una serie de incentivos como subsidios y temas de exclusividad.

La Food and Drugs Administration (FDA) entidad reguladora de los Estados Unidos es quien evalúa y aprueba los medicamentos para enfermedades raras, conocidas como medicamentos huérfanos. Dentro de sus funciones y mecanismos para el desarrollo y aprobación de los medicamentos se tiene lo siguiente: Evaluación de Seguridad y Eficacia, Designación de Medicamentos Huérfanos y Programas de Apoyo.

En la Unión Europea, la regulación de medicamentos huérfanos fue establecida por el Reglamento (CE) N° 141/2000 del 16 de diciembre de 1999, creado para abordar las necesidades de los pacientes. Este reglamento establece un procedimiento centralizado para la designación de medicamentos huérfanos, establecer incentivos para su investigación, facilitando su desarrollo, autorización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), exclusividad y la comercialización(EMA, 1999).

En Latinoamérica, los marcos regulatorios y protecciones legales son relativamente nuevos, aunque han realizado progresos en la creación de marcos legales para la atención de enfermedades raras, sin embargo, persisten desafíos importantes en la implementación de estas leyes y en la garantía de un acceso equitativo a los tratamientos y servicios para los pacientes, considerando los desafíos particulares de las enfermedades raras (Mayrides et al., 2020)

Como se puede evidenciar en los párrafos previos, las entidades regulatorias de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a la fecha ya cuentan con: el apoyo de sus gobiernos, reglamentación robusta y con parámetros definidos para el proceso de investigación, denominación de las enfermedades huérfanas, revisión y aprobación de los medicamentos en comparación con los países de Latinoamérica (en el cual se encuentra Perú) en los cuales no hay avances relevantes en la legislación y el acceso a estos medicamentos.

Nuestro estudio plantea de, ¿Cuáles son las semejanzas y diferencias en la regulación de los medicamentos huérfanos para las enfermedades raras o huérfanas en el Perú frente a los países de Estados Unidos (FDA) y la Unión Europea (EMA) y que mejoras podrían proponerse en la regulación peruana para la obtención del registro sanitario en beneficio de la salud de la población?

Es por ello que con este proyecto de investigación se busca analizar, evaluar y discutir las semejanzas y diferencias que existen entre la reglamentación de Perú frente al de los países de alta vigilancia sanitaria con el fin de proponer mejoras en la regulación peruana debido a la existencia de este tipo de enfermedades en el Perú.

II. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GENERAL

- Analizar la reglamentación de los medicamentos huérfanos para enfermedades raras o huérfanas en el Perú y en los países de alta vigilancia de los Estados Unidos (FDA) y la unión europea (EMA).

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer los aspectos claves que debe tener la regulación de medicamentos huérfanos para enfermedades raras o huérfanas teniendo en cuenta las regulaciones de la FDA y la EMA
- Evaluar las semejanzas y diferencias que se encuentren entre la reglamentación de Perú frente a la de los Estados Unidos (FDA) y la Unión Europea (EMA).
- Proponer mejoras en la reglamentación de los medicamentos huérfanos para enfermedades raras o huérfanas en el Perú.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1. METODOLOGIA

Tiene como metodología la revisión narrativa en la cual se realizó una revisión de las normativas de ambos países de alta vigilancia sanitaria: Estados Unidos y la Unión Europea. En el caso de Estados Unidos se realizó la revisión de todas las normas sobre medicamentos huérfanos para enfermedades raras y huérfanas que están contenidas en la página web de la Food and Drug Administration (FDA): <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions>.

De esta se ha considerados todas las normativas establecidas para este tipo de medicamentos:

1. Ley Pública 97-414 del 04.01.83, Ley de Medicamentos Huérfanos (ODA en inglés): tiene como objetivo estimular el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras, estableciendo diversos incentivos(Congress, 1983).
2. Code of Federal Regulations Titulo 21 Capítulo I, Subcapítulo D, Parte 316 y sus modificatorias (Norma definitiva sobre medicamentos huérfanos del 29.12.92 y 12.06.13): Implementa la ley de medicamentos huérfanos y establece procedimientos para el desarrollo de estos medicamentos(FDA, 2024a).
3. Código de los Estados Unidos, título 21, Capítulo 9, Subcapítulo V, Parte B: aborda específicamente los medicamentos destinados a tratar enfermedades raras o afecciones huérfanas(Food and drug administration, 2024).
4. Ley de Innovación y Seguridad de la Administración de Alimentos y Medicamentos Ley Pública 112-144 del 09.07.12: Mejorar la capacidad de la FDA para regular los medicamentos y los dispositivos médicos(Congress, 2012).
5. Ley de Acceso Acelerado a terapias criticas para ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica) Ley Pública 117-79 del 23.12.21: Mejorar la investigación y acceso a medicamentos en

investigación para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras enfermedades neurodegenerativas raras(Congress, 2021b).

6. Título 26: Código de Rentas internas, subtítulo A, capítulo 1, Subcapítulo A, parte IV, Subparte D, 45C: Gastos de pruebas clínicas de determinados medicamentos para enfermedades o afecciones raras(26USC 45C, 2017).

En el caso de Unión Europea se realizó la revisión de las normas para la designación de medicamentos huérfanos, que están contenidas en la página web de la European Medicines Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview/legal-framework-orphan-designation#regulation-ec-no-1412000-the-orphan-regulation-11970>, las cuales son:

1. Reglamento (CE) N.º 141/2000 (Reglamento sobre medicamentos huérfanos), establece el procedimiento de la UE para la designación de medicamentos huérfanos, define incentivos.(EMA, 1999)
2. Reglamento (CE) N.º 847/2000, establece normas de aplicación y definiciones esenciales para la aplicación del reglamento de medicamentos huérfanos.(EMA, 2000)
3. Reglamento (CE) N.º 726/2004, establece que todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos huérfanos en la UE deben seguir el procedimiento de autorización centralizado.(EMA, 2004)
4. Reglamento (CE) N.º 507/2006, establece que los medicamentos huérfanos pueden obtener una autorización condicional de comercialización.(European Unión, 2006)
5. Reglamento (CE) N.º 1901/2006, establece que el periodo habitual de exclusividad comercial de los medicamentos huérfanos podrá ampliarse a doce años.(EMA, 2006)
6. Reglamento (CE) N.º 2049/2005, establece que la EMA prestara gratuitamente a las PYME asesoramiento científico y servicios científicos para medicamentos designados huérfanos(EMA, 2005).

3.2. ANALISIS DE LA REGULACIÓN DE LAS AGENCIAS

3.2.1. Estados Unidos – Food and Drug Administration (FDA)

3.2.1.1. Marco Normativo

Tabla N°1: Normas de los Estados Unidos

Año	Norma	Descripción
1983	Ley Pública 97-414, Orphan Drug Act (ODA) del 04.01.1983	<p>Esta primera norma surgió por la falta de una regulación de medicamentos para enfermedades raras y de la falta de incentivos. Señala los siguientes aspectos importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Designación de medicamento huérfano y su publicación • Subvenciones y contratos: Para el desarrollo de los medicamentos, gastos de pruebas clínicas calificadas • Exclusividad por 7 años (excepto en los casos que no se asegure cantidades suficientes o el titular proporcione su consentimiento) • Recomendaciones escritas para las investigaciones clínicas y no clínicas • Protocolos para las investigaciones clínicas, de conformidad con la exención para permitir la incorporación a las investigaciones de personas que necesiten el medicamento y que no puedan ser tratadas con medicamentos alternativos disponibles.
1983, 2022	USC, Título 21: Alimentos y Medicamentos Capítulo 9: Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos Subcapítulo V: Drogas y Dispositivos Parte B: Medicamentos para enfermedades o afecciones raras (Secciones 360aa a 360ff-1)	<p>Consigna los puntos del a) al e) de la ley publica 97-414, con la adición de lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subvenciones para la investigación de terapias para la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) • Subvenciones para enfermedades neurodegenerativas raras para cubrir los costos de investigación y desarrollo de intervenciones destinadas a prevenir, diagnosticar, mitigar, tratar o curar en adultos y niños, incluidos los costos incurridos con respecto al desarrollo y la evaluación crítica de herramientas, métodos y procesos. • Revisión prioritaria para fomentar tratamientos para enfermedades pediátricas raras mediante el Programa de Vales de Revisión Prioritaria de Enfermedades Pediátricas Raras (RPD), se estableció en 2012 con la promulgación de la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos, el programa de revisión es transferible (12)

<p>1992, 2013</p>	<p>CFR (Código de Reglamentos Federales), Título 21, Capítulo I, Subcapítulo D, Parte 316 - Medicamentos huérfanos</p>	<p>Esta norma implementa la Ley Pública 97-414, estableciendo los procedimientos y requisitos para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentar las solicitudes de recomendación para la investigación de los medicamentos, las solicitudes de designación de un medicamento para una enfermedad o condición rara y la solicitud para la aprobación exclusiva (7 años de comercialización exclusiva). • Permitir que se proporcione un medicamento en investigación mediante un protocolo de tratamiento. <p>La solicitud de recomendaciones escritas para las investigaciones clínicas y no clínicas, se realiza a través de un formato, dicha solicitud puede ser otorgada como denegada, estas recomendaciones son importantes para la aprobación de la solicitud de comercialización.</p> <p>La solicitud de designación es presentando un formato, en el cual se indique el sustento de que las personas afectadas son menor a 200 000 o que demuestre que no hay ninguna expectativa de que las ventas serán suficientes para compensar los costos de desarrollo del medicamento y de hacer que el medicamento esté disponible, puede solicitar la designación de un medicamento no aprobado previamente, o de un nuevo uso para un medicamento ya comercializado.</p> <p>Las solicitudes de designación pueden ser concedidas, observadas o denegadas, dicho resultado se publicará. Posterior a la obtención, se puede solicitar una modificación del uso designado (si se debe a hallazgos nuevos e inesperados), cambio del titular de la designación, así como la revocación de la designación (incluida la comercialización exclusiva). Asimismo, debe presentar informes del progreso a los 14 meses y anualmente hasta la aprobación de su comercialización.</p> <p>Aprobación exclusiva de comercialización por 7 años, excepto es situaciones de desabastecimiento del medicamento.</p> <p>Protocolos abiertos para investigaciones</p> <p>Disponibilidad de información</p>
-----------------------	--	---

2012	Ley de Innovación y Seguridad de la Administración de Alimentos y Medicamentos) Ley Pública 112-144 del 09.07.12 (Congress, 2012)	Introdujo varios cambios importantes en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FFDCA) con el objetivo de mejorar la capacidad de la FDA para regular los medicamentos y los dispositivos médicos. Entre los cambios, se incluyó el Programa de incentivos con vales para revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras.
2021	Ley de Acceso Acelerado a terapias críticas para Esclerosis Lateral Amiotrófica Ley Pública 117-79 23.12.21 (Congress, 2021)	Conocido también como ACT para ELA, tiene como objetivo mejorar la investigación y el acceso a medicamentos en investigación para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras enfermedades neurodegenerativas raras.
2017	Título 26, 26 USC 45C: Gastos de pruebas clínicas para ciertos medicamentos para enfermedades o afecciones raras(26USC 45C, 2017)	Título 26: Código de Rentas internas Crédito fiscal para los gastos de pruebas clínicas relacionados con el desarrollo de medicamentos para enfermedades o afecciones raras.

3.2.1.2. Medicamentos Registrados y enfermedades raras y huérfanas

En la página web de la FDA se pudo acceder a la base de datos de las designaciones y Aprobaciones de Medicamentos Huérfanos denominada “Búsqueda de designaciones y aprobaciones de medicamentos huérfanos” mediante el link: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>, desde 1983 al 05 de noviembre del 2024 se tiene registrado 7408 medicamentos:

Tabla N°2: Medicamentos Registrados desde 1983 hasta el 05.11.24

Denominación	Cantidad
Designados	4954
Designados/Aprobados	1259
Designados/ Aprobados/Designación retirada o revocada	16
Designados/ Designación retirada o revocada	1179
Total	7408

Tabla 3: Designación de Medicamento Huérfano y aprobación inicial de Medicamento Huérfano, por area terapéutica, 1983-2022

Area terapéutica	% de Designación (6340)		% de Aprobación inicial de Medicamento Huérfano (882)	
Oncológica	38%	2405	38%	333
Neurologica	14%	892	10%	84
Enfermedades Infecciosas	7%	461	10%	90
Metabolismo	6%	370	7%	61
Hematológica	5%	306	8%	69
Pulmonar	4%	280	2%	19
Gastroenterológica	4%	243	3%	25
Transplante	4%	239	2%	18
Oftalmológico	3%	200	2%	19
Vascular	2%	155	2%	21
Reumatológica	2%	150	3%	26
Endocrológica	2%	147	5%	43
Dermatológica	2%	147	5%	43
Farmacológica/Toxicológica Intoxicación/Quelantes	2%	99	2%	22
Nefrología/Urología	1%	86	2%	15
Inmunología	1%	76	2%	14
Cardiología	1%	50	1%	8
Ortopédicas	1%	43	<1%	4
Obstétricos y ginecológicos	<1%	19	<1%	2
Otorrinolaringología	<1%	10	<1%	0
Nutrición	<1%	6	<1%	1

Fuente: (Fermaglich et al., 2023)

Tabla N°4: Las principales 25 enfermedades con más designaciones de Medicamento Huérfano, 1983-2022

Enfermedad	Área terapéutica	Designación	Aprobación inicial de Medicamento Huérfano
Neoplasia Pancreática Maligna	Oncológica	185	4
Leucemia Mieloide aguda	Oncológica	183	14
Mieloma Múltiple	Oncológica	130	19
Glioma	Oncológica	129	4
Melanoma Metastásico	Oncológica	120	16
Esclerosis lateral amiotrófica	Neurologica	119	5
Fibrosis Quística	Pulmonar	108	8
Enfermedad Infecciosa HIV*	Enfermedad Infecciosa	92	23
Cáncer de ovario*	Oncología	91	8
Carcinoma Hepatocelular	Oncología	89	11
Cáncer Gástrico	Oncología	80	4
Glioblastoma	Oncología	78	0

Fibrosis pulmonar idiopática	Pulmonar	76	2
Enfermedad drepanocítica	Hematología	68	5
Graft versus host disease	Transplante	63	3
Distrofia muscular de Duchenne	Neurología	63	5
Hipertensión Pulmonar Arterial	Vascular	58	9
Leucemia Linfocítica crónica célula B	Oncología	57	12
Sarcoma de tejidos blandos	Oncología	56	6
Leucemia Linfoblástica Aguda	Oncología	55	8
Rechazo de trasplante de órgano sólido	Transplante	49	7
Síndrome Mielodisplásica	Oncología	49	5
Enfermedad de Huntington	Neurología	46	2
Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Oncología	43	5
Esclerosis Sistémica	Reumatología	42	1
La FDA ya no la considera una enfermedad rara, ya que la prevalencia total de la enfermedad se calcula actualmente en más de 200.000 personas afectadas en EE.UU.			

Fuente: (Fermaglich et al., 2023)

3.2.1.3. Impacto Positivo

Las designaciones y aprobaciones de medicamentos huérfanos se han multiplicado en las últimas cuatro décadas. El mayor aumento reciente se ha producido en terapias dirigidas a enfermedades oncológicas (que comprenden tanto la oncología como la hematología maligna)(Domike et al., 2024).

El desarrollo de productos para niños es una iniciativa de salud pública fundamental, dada la gran necesidad insatisfecha que existe. El programa de revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras busca fomentar el desarrollo de productos para la población pediátrica al brindar un incentivo financiero a las empresas que desarrollan medicamentos y productos biológicos específicamente para niños con enfermedades raras. En que se han desarrollado una amplia gama de enfermedades, desde cánceres pediátricos poco frecuentes hasta trastornos genéticos poco frecuentes (Mease et al., 2024).

3.2.1.4. Retos

a. Inconsistencias en la revisión y aprobación de la FDA

En el 2018 la Oficina de Responsabilidad Gubernamental (GAO) emitió un informe (GAO-19-83) en el cual encontró que en el proceso de solicitud de designación la FDA no registra ni evalúa de manera consistente la información de antecedentes al tomar decisiones de designación. Por ejemplo, en 48 de las 148 plantillas de revisión que analizó la GAO faltaba información sobre el historial de comercialización del medicamento en los EE. UU. Por lo tanto, la FDA no puede estar segura de que los revisores estén realizando evaluaciones completas que incluyan toda la información crítica necesaria para evaluar sus criterios, posterior a ello la FDA tomo medidas mediante la actualización de las plantillas de revisión y capacito a los revisores acerca de estos cambios(United States Government Accountability Office, 2018).

b. Alto costo de los medicamentos aprobados

Un estudio del 2023 analizo el costo del tratamiento de los medicamentos huérfanos aprobados en los Estados Unidos entre el 2017 y 2021. En el cual se encontró que el costo del tratamiento de los medicamentos huérfanos es significativamente mayor que el de los medicamentos no huérfanos, siendo de \$218,872.00 frente a un costo promedio de 12,798.00 de medicamentos no huérfanos. Asimismo, concluye que el mayor costo del tratamiento de entrada al mercado para los medicamentos recientemente aprobados se asoció con los productos biológicos, el estado huérfano, las empresas patrocinadoras de EE. UU., el uso crónico, la intención terapéutica y las indicaciones para oncología o trastornos genéticos(Althobaiti et al., 2023).

c. Posible desalineación de incentivos en el marco del programa de medicamentos huérfanos

Varias partes interesadas han observado casos de fabricantes que obtienen múltiples designaciones huérfanas e incentivos asociados para el mismo medicamento, así como la obtención de designaciones huérfanas para medicamentos que también se utilizan para tratar enfermedades más comunes. Si bien los incentivos de la ODA pueden motivar a algunos fabricantes de medicamentos a desarrollar productos con múltiples indicaciones de uso, algunas partes interesadas han expresado inquietudes con respecto a esta práctica (Rogers et al., 2024).

En un estudio del 2024 se examinó el desarrollo y la aprobación de medicamentos para enfermedades raras desde la creación de la Ley de Medicamentos Huérfanos, centrándose especialmente en la tendencia de que los medicamentos aprobados para una enfermedad rara reciban posteriormente aprobaciones para indicaciones adicionales, incluidas enfermedades comunes. El estudio analizó los 491 medicamentos huérfanos nuevos entre 1990 a 2022, de los cuales el 65% ha sido aprobado para una sola enfermedad rara, el 15% ha sido aprobado para múltiples enfermedades raras y el 20% ha sido aprobado tanto para enfermedades raras como comunes. Las estimaciones de ingresos de 2021 muestran que un tercio de los medicamentos aprobados tanto para indicaciones raras como comunes y el 6 por ciento de los medicamentos solo para indicaciones raras se encontraban entre los 200 medicamentos más vendidos en todo el mundo.

d. Sobrerrepresentación de medicamentos huérfanos en determinadas áreas de enfermedades

Un informe de la GAO de 2018 indicó que entre 2008 y 2017, la FDA recibió un total de 3.690 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos. De ellas, 3.491 tenían un área terapéutica capturada en la base de datos interna de la FDA. Estas solicitudes se centraron significativamente en poblaciones de pacientes más pequeñas y áreas terapéuticas específicas. Aproximadamente el 71% de las solicitudes se dirigían a enfermedades que no

afectaban a más de 100.000 personas, y la mitad estaban dirigidas a poblaciones de 50.000 o menos. Más de la mitad de estas solicitudes se concentraron en las siguientes áreas terapéuticas: oncología (30%), neurología (13%), hematología (7%) y productos de gastroenterología y hígado (6%). El 44% restante se distribuyó en otras 37 áreas terapéuticas, cada una de las cuales representaba el 5% o menos del total de solicitudes.(United States Government Accountability Office, 2018). En un estudio del 2023 se analizó los datos de la FDA desde 1983 hasta 2022 y descubrieron que, si bien la ODA ha tenido un impacto positivo en la investigación y aprobación de medicamentos para enfermedades raras, la mayoría de estos esfuerzos se han concentrado en el tratamiento del cáncer(Fermaglich et al., 2023).

3.2.1.5. Aspectos claves

De la revisión de la normativa se extraen algunos elementos claves a tener en cuenta:

A. Designación de medicamentos huérfanos (FDA, 2024a)

Formato de Solicitud

- a) Se presenta cada solicitud en el formulario y conteniendo la información requerida.
- b) Se puede solicitar la designación de un medicamento no aprobado previamente, o de un nuevo uso para un medicamento ya comercializado.
- c) Un medicamento puede solicitar y obtener la designación para la misma enfermedad o condición rara, de un medicamento ya aprobado, si presenta una hipótesis plausible de que puede ser clínicamente superior al medicamento ya aprobado.
- d) Más de un patrocinador puede recibir la designación del mismo medicamento para la misma enfermedad o condición rara, pero cada patrocinador debe presentar una solicitud completa.

Verificación Del Estatus De Medicamento Huérfano(FDA, 2024a)

Para determinar si califica para la designación de medicamento huérfano, deberá incluir en la solicitud, ya sea:

- a) Documentación para sustentar que el número de personas afectadas por la enfermedad o condición para la cual se desarrollará el medicamento es menor a 200,000 personas:
 - 1) Prevalencia (número de personas a las que se le ha diagnosticado la enfermedad o condición al momento de presentar la solicitud de designación) estimada de: la enfermedad o condición junto con una lista de las fuentes, de otra enfermedad o condición para la cual el medicamento ya ha sido aprobado o se está desarrollando, junto con una explicación.
 - 2) El número estimado de personas a las que se administrará el medicamento anualmente (si es una vacuna o es para el diagnóstico o prevención, junto con una explicación
- b) Documentación que demuestre que no hay ninguna expectativa razonable de que las ventas del medicamento serán suficientes para compensar los costos de desarrollo del medicamento y de hacer que el medicamento esté disponible, como:
 - 1) Datos sobre los costos durante el desarrollo del medicamento para el mercado estadounidense:
 - Estudios no clínicos, clínicos, desarrollo de formas de dosificación,
 - Mantenimiento de registros e informes, reuniones con la FDA,
 - Determinación de patentabilidad,
 - Preparación de la solicitud de designación e IND/comercialización,
 - Distribución del medicamento según un protocolo de "tratamiento",
 - Costos de licencia, seguro de responsabilidad civil y gastos generales y depreciación
 - Demostrar la razonabilidad de los datos de costos

- 2) Si el medicamento se desarrolló total o parcialmente fuera de los Estados Unidos, además del párrafo previo:
- Datos y justificación de los costos fuera de los Estados Unidos durante el desarrollo del medicamento.
 - La justificación: Demuestra la razonabilidad de los datos de costos y explica el método para determinar qué parte de los costos de desarrollo en el extranjero corresponde al mercado estadounidense y qué porcentaje representan estos costos del total de los costos de desarrollo a nivel mundial.
 - Todos los datos presentados a las autoridades de gobiernos extranjeros para respaldar las determinaciones de precios de medicamentos
 - Datos que muestran qué costos de desarrollo se recuperaron mediante procedimientos de recuperación de costos (algunos países)
- 3) Explicación y justificación del método utilizado para distribuir los costos de desarrollo entre las diversas indicaciones.
- 4) Declaración y justificación de los costos de desarrollo esperados después de la presentación de la solicitud de designación y de los costos de producción y comercialización que ha tenido y espera tener durante los 7 años de comercialización.
- (5) Estimación y justificación de los ingresos por las ventas durante los primeros 7 años.
- (6) Cada país donde ya ha sido aprobado para su comercialización para cualquier indicación, las fechas de aprobación, la indicación para la que está aprobado, las ventas anuales y el número de prescripciones desde la primera fecha de aprobación.
- (7) Informe de contador público certificado independiente sobre los procedimientos acordados realizados con respecto a las estimaciones y justificaciones de datos presentadas.

(C) Un patrocinador que solicita la designación de Medicamento huérfano para tratar una enfermedad o condición que afecta a 200.000 o más personas deberá, a solicitud de la FDA, permitir que ellos examinen en momentos y de manera razonables todos los registros financieros y datos de ventas relevantes del patrocinador y del fabricante.

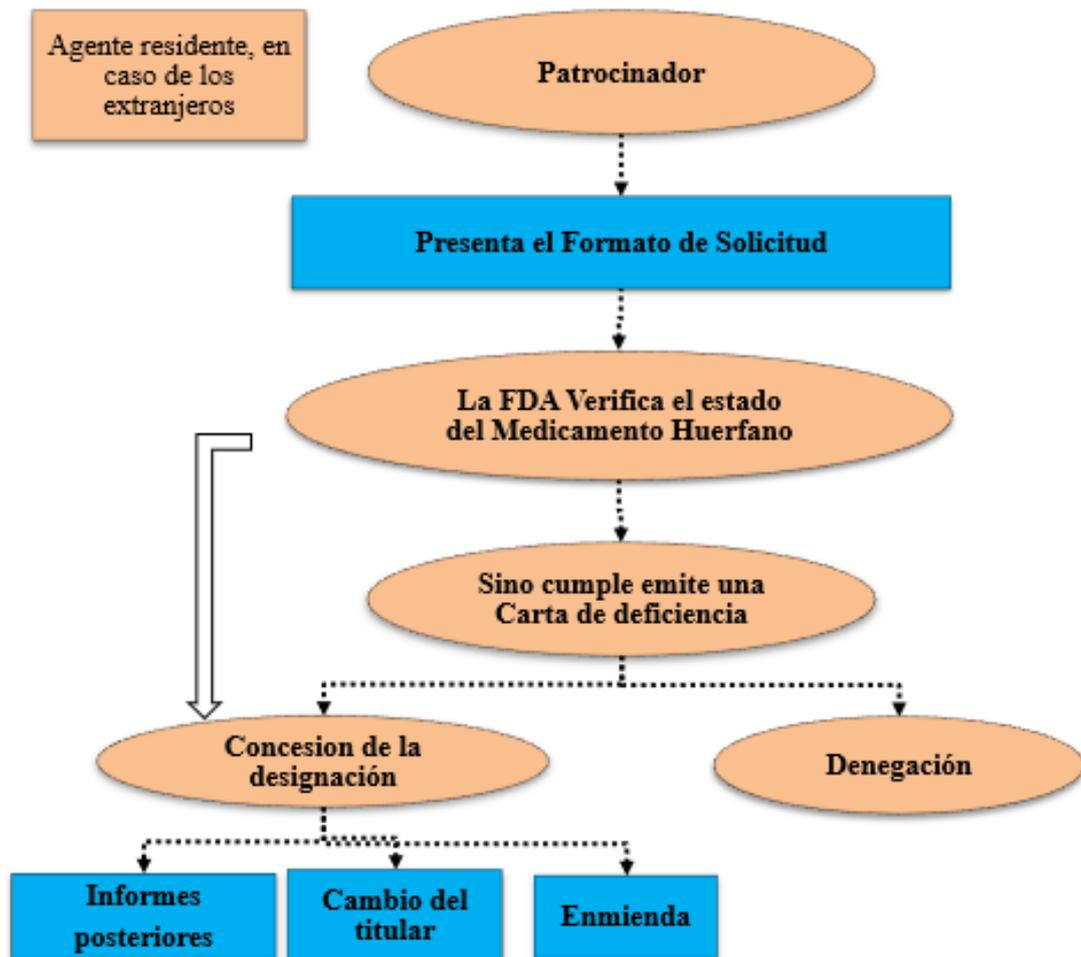


Figura N°1: Proceso de designación de medicamento Huérfano (CFR, Parte316)
Fuente: Elaboración propia

Cartas de deficiencia y concesión de la designación de medicamento huérfano(FDA, 2024a)

Un patrocinador puede **retirar** voluntariamente una solicitud de designación o una designación en cualquier momento después de que se presente o se conceda la solicitud, presentando una solicitud de retiro por escrito a la FDA. Todos los beneficios de la designación cesarán una vez que se retire voluntariamente la designación, a partir de la fecha de la carta de acuse de recibo de la FDA quien publicará dicho retiro.

Las solicitudes de designación pueden ser concedidas, observadas o denegadas, dicho resultado se publicará. Posterior a la obtención, debe presentar informes del progreso a los 14 meses y anualmente hasta la aprobación de su comercialización, asimismo se puede solicitar una modificación del uso designado (si se debe a hallazgos nuevos e inesperados), cambio del titular de la designación, así como la revocación de la designación (incluida la comercialización exclusiva).

Informes Posteriores

Los informes posteriores corresponden a: La descripción del progreso del desarrollo del medicamento, revisión de estudios preclínicos y clínicos iniciados, breve resumen del estado de los estudios, descripción del plan de investigación para el próximo año y dificultad prevista en: desarrollo, pruebas y comercialización.

Enmienda a la designación de Medicamento Huérfano

a) Antes de la aprobación de una solicitud de comercialización de un medicamento designado, el patrocinador puede solicitar una modificación del uso designado si el cambio propuesto se debe a hallazgos nuevos e inesperados en la investigación sobre el medicamento, que surge de las recomendaciones de la FDA o desarrollos imprevistos en el tratamiento o diagnóstico de la enfermedad o condición.

- b) La FDA dará la enmienda si determina que la solicitud de designación inicial se realizó de buena fe y que la enmienda tiene por objeto ajustar la designación a los resultados de hallazgos de investigación imprevistos, a desarrollos imprevistos en el tratamiento o diagnóstico de la enfermedad o condición, o a cambios basados en las recomendaciones de la FDA, y que, a la fecha de presentación de la solicitud de enmienda, la enmienda no daría como resultado que se excedieran los umbrales de prevalencia o recuperación de costos o sobre los cuales se designó originalmente el medicamento.

Cambio en la titularidad de la designación de Medicamento Huérfano

Se puede dar la transferencia de la designación a otro titular

Revocación de la designación de medicamento huérfano (FDA, 2024a)

- a) Si la solicitud contenía una declaración falsa; u omitió información material requerida; o posteriormente, la FDA determina que, el medicamento no había sido elegible para la designación de Medicamento Huérfano en el momento de la presentación de la solicitud.
- b) Cuando es un medicamento aprobado, también suspende o retira los derechos exclusivos de comercialización, pero no la aprobación de la solicitud de comercialización.
- c) Cuando un medicamento ha sido designado como Medicamento Huérfano debido a que la prevalencia de una enfermedad o condición es inferior a 200.000 en el momento de la designación, no será revocado por el motivo de que la prevalencia llegue a ser superior a 200.000 personas.
- d) La revocación de la designación del Medicamento Huérfano, publicará que el medicamento ya no está designado.

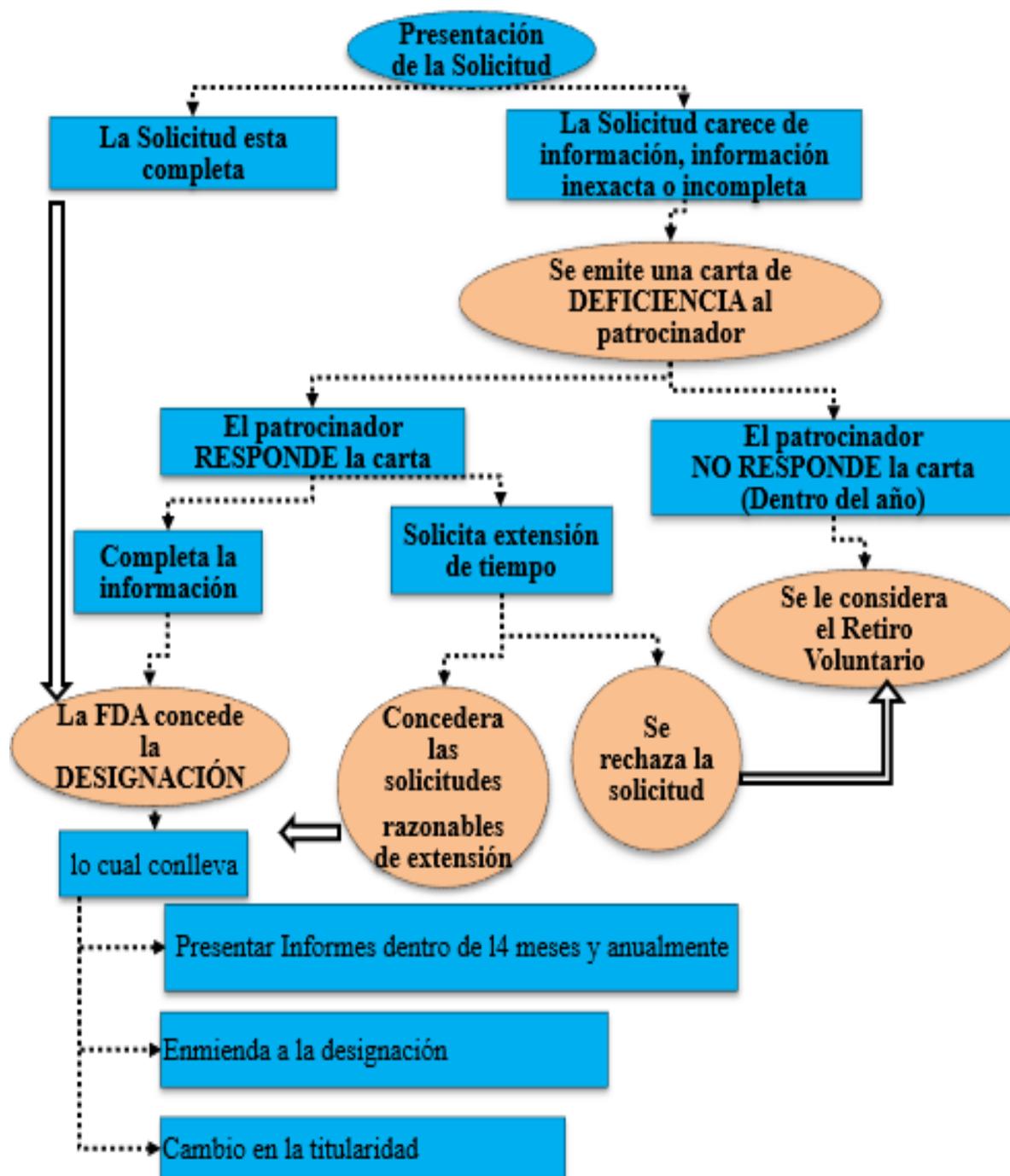


Figura N°2: Carta de deficiencia y concesión de la designación de Medicamento huérfano
 Fuente: Elaboración Propia

B. Incentivos - Beneficios

a. Exclusividad en el Mercado

Es de 7 años tras su aprobación, lo que significa que ningún otro medicamento puede ser comercializado para la misma indicación durante este período. (FDA, 2024a)

b. Asistencia en el Desarrollo

Las empresas reciben orientación y apoyo durante el proceso de desarrollo y revisión del medicamento. Esto puede incluir reuniones con la FDA para discutir el diseño de ensayos clínicos y otros aspectos del desarrollo.

c. Exenciones de Tasas

Los patrocinadores que tengan la designación de medicamento huérfano pueden optar a una exención de la tasa de solicitud de medicamentos de venta con receta que se cobra cuando se presenta una solicitud de comercialización. Actualmente, la tasa de solicitud típica supera los 2 millones de dólares. No está sujeta a una tarifa de solicitud a menos que la solicitud incluya una indicación para algo que no sea una enfermedad o condición rara.

d. Crédito Fiscal

Un patrocinador que posea la designación de medicamento huérfano puede ser elegible para recibir créditos fiscales para algunos de sus costes de ensayos clínicos cualificados. Estos créditos son administrados por el Servicio de Impuestos Internos (IRS)* y no por la FDA.

e. Subvenciones para estudios

Programa de subvenciones para ensayos clínicos

Financia ensayos clínicos de productos que evalúan la eficacia o seguridad en apoyo de una nueva indicación o un cambio en el etiquetado para abordar necesidades no satisfechas en enfermedades o afecciones raras. La Oficina de Desarrollo de Productos

Huérfanos (OOPD) de la FDA otorga nuevas subvenciones para ensayos clínicos anualmente(FDA, 2024b).

Programa de subvenciones para enfermedades neurodegenerativas raras

El programa de subvenciones para enfermedades neurodegenerativas raras (RNDD), lanzado cuando se promulgó la ley de acceso acelerado a terapias críticas para la ELA (también conocida como ACT para la ELA) en diciembre del 2021, apoya la investigación en esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras enfermedades neurodegenerativas raras en adultos y niños (Congress, 2021a).

Programa de Becas para Estudios de Historia Natural

Es un estudio de observación planificado previamente que tiene como objetivo rastrear el curso de la enfermedad. Su propósito es identificar variables demográficas, genéticas, ambientales y de otro tipo, que se correlacionan con el desarrollo y los resultados de la enfermedad. La información obtenida desempeña un papel esencial en cada etapa del desarrollo de un producto, como la identificación de la población de pacientes, la identificación o el desarrollo de evaluaciones de resultados clínicos y biomarcadores y, cuando corresponde, el servicio como controles externos.



Figura N°3: Incentivos y beneficios

Fuente: Elaboración propia

C. Proceso de Evaluación

Alcance de la aprobación exclusiva de medicamentos huérfanos, según Sec. 316.31(FDA, 2024a)

(a) La FDA puede aprobar la solicitud de comercialización para un medicamento huérfano designado para su uso en la enfermedad o afección rara para la que fue designado el medicamento, o para indicaciones o usos selectos dentro de la enfermedad o afección rara para la que fue designado el medicamento.

A menos que la FDA haya aprobado previamente el mismo medicamento para el mismo uso o indicación, no aprobará la solicitud de comercialización de otro patrocinador para el mismo medicamento para el mismo uso o indicación antes de que transcurran 7 años a partir de la fecha de dicha aprobación, excepto que dicha solicitud de comercialización pueda aprobarse antes si, y en el momento en que, ocurra cualquiera de las siguientes situaciones:

- (1) Retirada de la aprobación exclusiva o revocación de la designación de Medicamento Huérfano por parte de la FDA conforme a cualquier disposición de esta parte; o
- (2) El retiro por cualquier motivo de la solicitud de comercialización del medicamento de que se trate; o
- (3) El consentimiento del titular de la aprobación exclusiva para permitir que otra solicitud de comercialización obtenga aprobación; o
- (4) La omisión del titular de la aprobación exclusiva de asegurar una cantidad suficiente del medicamento conforme al artículo 527 de la ley y al artículo 316.36.

(b) La aprobación exclusiva de un Medicamento huérfano protege únicamente la indicación o el uso aprobados de un medicamento designado. Si dicha aprobación se limita únicamente a indicaciones o usos particulares dentro de la enfermedad o afección rara para la que se designó el medicamento, la FDA puede aprobar posteriormente el

medicamento para indicaciones o usos adicionales dentro de la enfermedad o afección rara que no estén protegidos por la aprobación exclusiva.

Si el patrocinador que obtiene la aprobación para estas nuevas indicaciones o usos tiene la designación de medicamento huérfano para el medicamento para la enfermedad o afección rara, la FDA reconocerá una nueva aprobación exclusiva de medicamento huérfano para estas nuevas indicaciones o usos (no aprobados previamente) a partir de la fecha de aprobación del medicamento para dichas nuevas indicaciones o usos.

(c) Si se determina que la solicitud de comercialización de un patrocinador para un producto farmacéutico no es aprobable porque la aprobación está prohibida según la sección 527 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos hasta el vencimiento del período de comercialización exclusiva de otro medicamento, la FDA notificará al patrocinador por escrito.

D. Tiempo de evaluación – Estrategia de celeridad de evaluación

Los medicamentos huérfanos pueden beneficiarse de un tiempo de desarrollo y evaluación más corto en comparación con otros medicamentos. Esto se traduce en una reducción en el tiempo desde el inicio del desarrollo clínico hasta la aprobación final.

Tiempos de Aprobación

Desde la Solicitud hasta la Aprobación: La FDA se compromete a proporcionar una respuesta al patrocinador dentro de un plazo máximo de 60 días tras recibir la solicitud de designación como medicamento huérfano. Sin embargo, el tiempo total desde el inicio del desarrollo hasta la aprobación puede variar considerablemente dependiendo de varios factores, incluyendo la complejidad del medicamento y los resultados de los ensayos clínicos.

Aprobación Acelerada

Los medicamentos huérfanos pueden beneficiarse de designaciones especiales que facilitan un proceso de revisión más rápido, como la aprobación acelerada. Esto puede reducir significativamente el tiempo de comercialización en comparación con medicamentos no huérfanos (10 meses).

Programas de vales de revisión prioritaria (PRV) y designación de enfermedades pediátricas raras

Tiene como objetivo incentivar el desarrollo de medicamentos para enfermedades pediátricas raras. Un patrocinador que recibe la aprobación de un medicamento para una enfermedad pediátrica poco común puede calificar para recibir un vale que puede canjearse para recibir una revisión prioritaria para un producto diferente. El patrocinador puede transferir o vender el vale a otro patrocinador. La FDA otorga PRV para enfermedades pediátricas raras a los patrocinadores de productos para enfermedades pediátricas raras que están aprobados y cumplen ciertos criterios. Antes de presentar una solicitud de comercialización para su medicamento, un patrocinador que planea solicitar un PRV para enfermedades pediátricas raras puede solicitar la designación de enfermedad pediátrica rara.

3.2.2. Unión Europea – Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

3.2.2.1. Marco Normativo

Tabla N°5: Normas de la Unión Europea:

Año	Norma	Descripción
1999	Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos.(European Medicines Agency)	Establece los criterios de designación de medicamento huérfano, procedimiento de designación y cancelación del registro, autorización de comercialización de la Unión, definición de incentivos para el desarrollo y comercialización de los medicamentos huérfanos designados
2000	REGLAMENTO (CE) No 847/2000 DE LA COMISIÓN de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica»	Los promotores pudieron empezar a presentar solicitudes de designación de medicamento huérfano a la Agencia Europea de Medicamentos
2004	REGLAMENTO (CE) No 726/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos	Se establece que todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos huérfanos en la UE deben seguir el procedimiento de autorización centralizado y el CHMP puede emitir orientaciones sobre el programa de uso compasivo.
2006	REGLAMENTO (CE) No 507/2006 DE LA COMISIÓN de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) no 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo	Se establece el marco jurídico para la concesión de una autorización condicional de comercialización a los medicamentos incluidos en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) N° 726/2004
2006	REGLAMENTO (CE) NO 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 12 de diciembre de 2006	Se establece que el periodo habitual de exclusividad comercial de los medicamentos huérfanos podría ampliarse a doce años si los resultados de los estudios se presentan de conformidad con un plan de investigación pediátrica

		acordado en el momento de la autorización de comercialización
	REGLAMENTO (CE) No 2049/2005 DE LA COMISIÓN de 15 de diciembre de 2005 por el que se establecen, de conformidad con el Reglamento (CE) no 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, disposiciones relativas al pago de tasas a la Agencia Europea de Medicamentos por parte de las microempresas, pequeñas y medianas empresas y a la asistencia administrativa que éstas reciben de aquélla	Corresponde al pago de tasas y la recepción de asistencia de la EMA por parte de las microempresas, pequeñas y medianas empresas (PYME). Se establece que la EMA prestara gratuitamente a las PYME asesoramiento científico y servicios científicos para medicamentos designados huérfanos.

3.2.2.2. Medicamentos Registrados y enfermedades raras y huérfanas

En la página web de la EMA se puede acceder a la base de datos de las designaciones y Aprobaciones de Medicamentos Huérfanos, medicamentos rechazados huérfanos y medicamentos no activos: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a al 05 de noviembre del 2024, se tiene registrado 2056 medicamentos designados y aprobados, 929 no activos y 39 rechazados.



Figura N°4: Registro de medicamentos huérfanos de uso humano designado y publicado por la UE de conformidad con el artículo 5 del Reglamento (CE) n.º 141/2000(EMA, 1999)

Distribución de medicamentos por clase ATC (Código anatómico terapéutico)

En el siguiente cuadro se muestra la distribución de medicamentos huérfanos según el sistema de clasificación ATC, en el que clasifica los fármacos según el órgano o sistema sobre el que actúan y su modo de acción. Los grupos farmacoterapéuticos más y menos representados de medicamentos huérfanos son:

Tabla N°6: Grupos Farmacoterapéuticos más representados

N°	ATC (Sistema de Clasificación Anatómica)	Porcentaje
1	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	(42,9%)
2	Medicamentos del tracto alimentario y del metabolismo	(16,3%)
3	Medicamentos del sistema nervioso	(7,6%)

Fuente: (Orphanet Report Series, 2024)

Tabla N°7: Grupos farmacoterapéuticos menos representados

N°	ATC (Sistema de Clasificación Anatómica)	Porcentaje
1	Dermatológicos	(1,1%)
2	Medicamentos del sistema cardiovascular	(1,1%)
3	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	(0,5%)
4	Aparato genitourinario y hormonas sexuales	(0%)

Fuente: (Orphanet Report Series, 2024)

Indicaciones terapéuticas

Tabla N°8: Enfermedades raras para las que existe más de un medicamento huérfano

Enfermedad rara	N° de medicamento huérfano (> 1)
Mieloma múltiple	12
Linfoma difuso de células B grandes	8
Leucemia mieloide aguda	7
Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B	7
Linfoma folicular	5
Linfoma de Hodgkin clásico	3
Complicación después del trasplante de órganos	3

Fuente: (Orphanet Report Series, 2024)

3.2.2.3. Impacto Positivo

Se identificó 192 medicamentos huérfanos aprobados en el periodo 2010 – 2022. El 86% de los patrocinadores recibieron asistencia de protocolo mientras que el 64 % de los que solicitaron solicitud de autorización de comercialización se beneficiaron de la evaluación acelerada. El 40 % de los medicamentos huérfanos tienen indicaciones terapéuticas

oncológicas. Mas del 50 % de los medicamentos huérfanos estaban destinados a tratar enfermedades con una prevalencia menor igual o superior a 1 entre 10 000(Bouwman et al., 2024).

3.2.2.4.Retos

Debido a la complejidad de los medicamentos huérfanos, es necesario implementar nuevas políticas que tengan como objetivos reducir las desigualdades al acceso y permitir la sostenibilidad del sistema sanitario. Son necesarias políticas que reduzcan las desigualdades en el acceso, convergiendo a mayores números de medicamentos huérfanos comercializados, que ayuden a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios al relacionar precio (y gasto), así como sigan incentivando la investigación y el desarrollo en enfermedades raras. Actualmente no toda la información está disponible públicamente(Mestre-Ferrándiz et al., 2020).

3.2.2.5. Aspectos Claves

De la revisión de la normativa se extraen algunos elementos claves a tener en cuenta:

A. Designación de medicamentos huérfanos

La designación de "medicamento huérfano" está regulada por el Reglamento (CE) N° 141/2000, que fue adoptado el 16.12.99 (EMA, 1999).

Para calificar para la designación de medicamento huérfano

La EMA es responsable de revisar las solicitudes de los patrocinadores para la designación de medicamento huérfano, para calificar el medicamento debe cumplir con los siguientes criterios:

- Debe estar destinado al tratamiento, prevención o diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante;
- La prevalencia de la enfermedad en la UE no debe ser superior a 5 por 10 000 o debe ser improbable que la comercialización del medicamento genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria para su desarrollo;

- No se puede autorizar ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad en cuestión o, si existe tal método, el medicamento debe suponer un beneficio significativo para las personas afectadas por la enfermedad.

Las solicitudes de designación de medicamento huérfano son examinadas por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA, utilizando la red de expertos que el Comité ha creado. El proceso de evaluación dura un máximo de 90 días desde la validación(EMA, 1999, 2024d) .

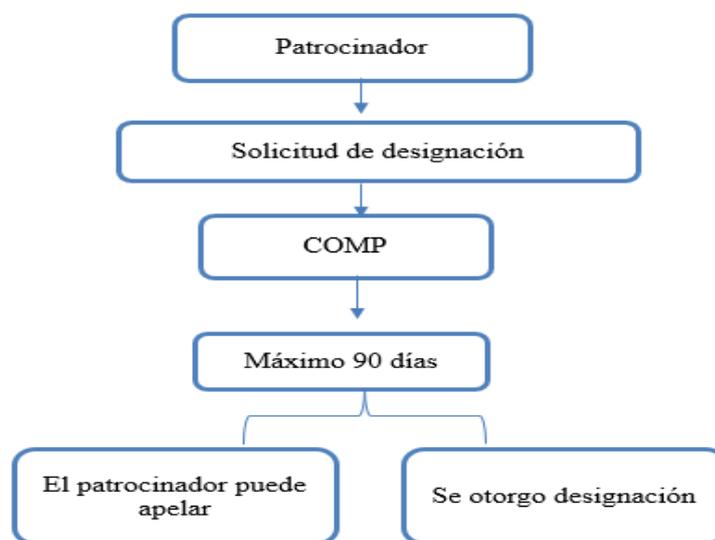


Figura N°5: Designación de Medicamentos Huérfanos

Fuente: Propia

COMP: Comité de medicamentos huérfanos

B. Incentivos - Beneficios

a. Asistencia de protocolo

Es una forma de asesoramiento científico, denominada asistencia de protocolo, que permite a los patrocinadores obtener respuestas a sus preguntas sobre los tipos de estudio necesarios para demostrar la calidad, beneficios y riesgos del medicamento, e información sobre el beneficio significativo del medicamento. Está disponible a un precio reducido para los medicamentos huérfanos designados, vinculado a una escala de reducción de tarifas que

depende del estatus del patrocinador, el patrocinador puede solicitar asistencia para el protocolo las veces que desee.

La EMA alienta a los patrocinadores considerar coordinar la asistencia de protocolo de la Agencia con la solicitud de asesoramiento científico de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA)(EMA, 1999, 2024f).

b. Acceso al procedimiento de autorización centralizado

Las empresas presentan una única solicitud a la Agencia Europea de Medicamentos, lo que da lugar a un único dictamen y una única decisión de la Comisión Europea, válida en todos los Estados miembros de la Unión Europea(EMA, 2004, 2024f).

Esto permite al titular de la autorización de comercialización comercializar el medicamento y ponerlo a disposición de los pacientes y profesionales sanitarios en toda la UE sobre la base de una única autorización de comercialización.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) o el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) de la EMA realizan una evaluación científica de la solicitud y emiten una recomendación sobre si el medicamento debe comercializarse o no.

Sin embargo, según la legislación de la UE, la EMA no tiene autoridad para permitir la comercialización en los distintos países de la UE. La Comisión europea es el organismo autorizador de todos los productos autorizados a nivel central y adopta una decisión jurídicamente vinculante basada en la recomendación de la EMA. Esta decisión se emite en un plazo de 67 días a partir de la recepción de la recomendación de la EMA.

Una vez concedida por la Comisión Europea, la autorización de comercialización centralizada es válida en todos los Estados miembros de la UE, así como en los países del Espacio Económico Europeo (EEE): Islandia, Liechtenstein y Noruega(EMA, 2004, 2024c).

Ámbito de aplicación del procedimiento centralizado

Para los medicamentos de uso humano que contienen un nuevo IFA, para tratar VIH, cáncer, diabetes, etc. y medicamentos huérfanos (medicamentos para enfermedades raras)(EMA, 2004, 2024c).

Como se prueban los nuevos medicamentos

Primero Se prueban en el laboratorio, luego se prueban en humanos en estudios llamados ensayos clínicos, donde se nos ayudan a entender cómo funcionan los medicamentos y evaluar sus beneficios y efectos secundarios. Hay 3 fases sucesivas de juicio:

- Los ensayos de fase I involucran un pequeño número de voluntarios sanos o pacientes para confirmar que el medicamento se comporta como se espera de las pruebas de laboratorio.
- Los ensayos de fase II involucran a un número relativamente pequeño de pacientes con la condición en cuestión para brindar más información sobre las mejores dosis a utilizar y también confirmar que funciona.
- Los ensayos de fase III involucran un número mayor de pacientes con la enfermedad en cuestión para comparar el medicamento con otros tratamientos y determinar qué tan bien funciona.

Para las enfermedades raras, dado que afectan a un pequeño número de pacientes, los ensayos de fase III no siempre se llevan a cabo o solo pueden involucrar a un número muy pequeños de pacientes. Los que desarrollan el o los medicamentos que deseen realizar ensayos clínicos en la UE deben presentar solicitudes a las autoridades nacionales competentes de los países donde desean realizar los ensayos.

Cabe mencionar que la EMA no desempeña ningún papel en la autorización de los ensayos clínicos en la UE, es responsabilidad de las autoridades nacionales competentes debiendo cumplir reglas estrictas, llamadas Buenas Prácticas Clínicas, se aplican a la forma en que diseñan los estudios, cómo registran sus resultados y cómo informan sobre ellos. Estas reglas

existen para garantizar que los estudios sean científicamente sólidos y se realicen de manera ética(EMA, 2004, 2024c).

Toma de decisiones sobre el acceso de los pacientes a los medicamentos

Antes de que un medicamento esté disponible para los pacientes en un determinado país de la UE, las decisiones sobre precios y reembolsos se toman a nivel nacional y regional en el contexto del sistema nacional de salud del país, la EMA no tiene ningún papel en las decisiones sobre precios y reembolsos, para facilitar estos procesos, la Agencia colabora con los organismos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), que evalúan la eficacia relativa del nuevo medicamento en comparación con los medicamentos existentes, y los pagadores de la asistencia sanitaria de la UE, que analizan la relación coste-eficacia del medicamento, su impacto en los presupuestos sanitarios y la gravedad de la enfermedad(EMA, 2004, 2024c).

Seguridad de un medicamento una vez en el mercado

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos implica una serie de actividades rutinarias que van desde:

- Evaluar la forma en que se gestionarán y supervisarán los riesgos asociados a un medicamento una vez autorizado;
- Monitorear continuamente los efectos secundarios sospechosos notificados por pacientes y profesionales de la salud, identificados en nuevos estudios clínicos o notificados en publicaciones científicas;
- Evaluar periódicamente los informes presentados por la empresa titular de la autorización de comercialización sobre la relación beneficio-riesgo de un medicamento en la vida real;
- Evaluar el diseño y los resultados de los estudios de seguridad posteriores a la autorización que se exigieron en el momento de la autorización.

La EMA cuenta con un comité específico encargado de evaluar y supervisar la seguridad de los medicamentos, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) .

Esto garantiza que la EMA y los Estados miembros de la UE puedan actuar con gran rapidez una vez que se detecta un problema y adoptar las medidas necesarias, como modificar la información disponible para los pacientes y los profesionales sanitarios, restringir el uso o suspender un medicamento, de manera oportuna para proteger a los pacientes(EMA, 2004, 2024c).

c. Diez años de exclusividad en el mercado

Los medicamentos huérfanos se benefician de 10 años de exclusividad comercial una vez que reciben una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE). Esta medida tiene por objeto fomentar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, protegiéndolos de la competencia de medicamentos similares con indicaciones similares, que no pueden comercializarse durante el período de exclusividad.

Un medicamento que tenga múltiples designaciones huérfanas para diferentes afecciones se beneficiará de períodos de exclusividad de mercado separados correspondientes a sus diferentes designaciones huérfanas.

Para beneficiarse de la exclusividad comercial, un medicamento debe mantener su designación de medicamento huérfano en el momento de la autorización de comercialización.

El período de exclusividad comercial se extiende por dos años adicionales para una condición designada como huérfana cuando los resultados de estudios específicos se reflejan en el resumen de las características del producto (RCP) que aborda la enfermedad y se completan de acuerdo con un plan de investigación pediátrica población pediátrica (PIP) totalmente compatible.

La Comisión Europea concede la prórroga basándose en un control de conformidad .del Comité Pediátrico y dictamen del Comité de Medicamentos de Uso

Humano (CHMP), e incluye esta información en el registro comunitario de medicamentos huérfanos(EMA, 2008).

Vencimiento de la exclusividad en el mercado

Cuando finaliza el período de exclusividad comercial para una indicación, la designación huérfana para esa indicación expira y la Comisión Europea la elimina del registro comunitario de medicamentos huérfanos.

Una vez que todas las designaciones huérfanas asociadas con un medicamento aprobado hayan expirado o hayan sido retiradas por el patrocinador, el medicamento deja de estar clasificado como medicamento huérfano y ya no se beneficia de los incentivos para huérfanos(EMA, 2024b).

d. Incentivos adicionales para micro, pequeñas y medianas empresas (PYME)

Las empresas clasificadas como PYME se benefician de incentivos adicionales cuando desarrollan medicamentos con designación huérfana. Estos incluyen asistencia administrativa y de procedimiento por parte de la oficina de PYME de la Agencia y reducciones de tasas(EMA, 1999, 2004, 2024f).

e. Reducciones de tarifas

Las empresas que solicitan medicamentos huérfanos designados pagan tasas reducidas por las actividades regulatorias, como la asistencia en los protocolos, las solicitudes de autorización de comercialización, las inspecciones previas a la autorización, las solicitudes de cambios en las autorizaciones de comercialización realizadas después de la aprobación y tasas anuales reducidas(EMA, 1999, 2004, 2024f).

Las reducciones de tarifas se revisan cada año en relación con el presupuesto disponible.

El cobro de tasas por los servicios que se presta se rige por el Reglamento de tasas (Reglamento (CE) N° 297/95 del Consejo)(EMA, 1995) y sus normas de desarrollo, así como

por el Reglamento de tasas de farmacovigilancia (Reglamento (UE) N° 658/2014)(EMA, 2014). Las tarifas se ajustan cada año según la inflación.

f. Subvenciones

La Agencia no ofrece subvenciones de investigación a los patrocinadores de medicamentos huérfanos, pero hay financiación disponible de la Comisión Europea y otras fuentes: Horizonte Europea(EMA, 2024f).

Horizonte Europa, es el principal programa de financiación de la UE para la investigación y la innovación. Tras la decisión sobre la revisión intermedia del marco financiero plurianual, el importe indicativo de financiación de Horizonte Europa para el período 2021-2027 es de 93 500 millones de euros. El programa facilita la colaboración y fortalece el impacto de la investigación y la innovación en el desarrollo, apoyo e implementación de políticas de la UE, al tiempo que se abordan los desafíos globales. Apoya la creación y mejor difusión de conocimientos y tecnologías de calidad(European Comission, 2024).



Figura N°6: Incentivos Beneficios

Fuente: Propia, **PYME:** Las pequeñas y medianas empresas

C. Proceso de Evaluación

Proceso de Designación de un medicamento Huérfano por la EMA

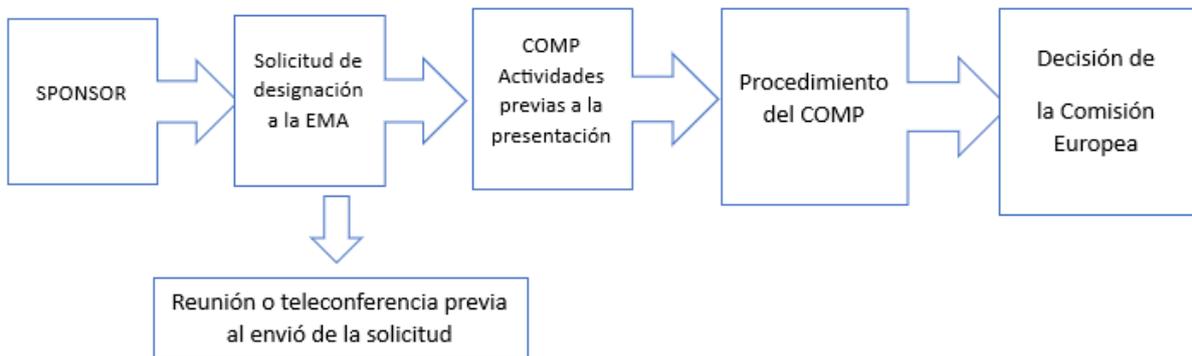


Figura N°7: Proceso de Designación de Medicamento Huérfano

Fuente: (EMA, 2016), COMP: Comité de Medicamentos huérfanos; EMA: Agencia Europea de Medicamentos

Proceso de desarrollo de un medicamento huérfano en la Unión Europea

Solicitud de designación de Medicamento Huérfano

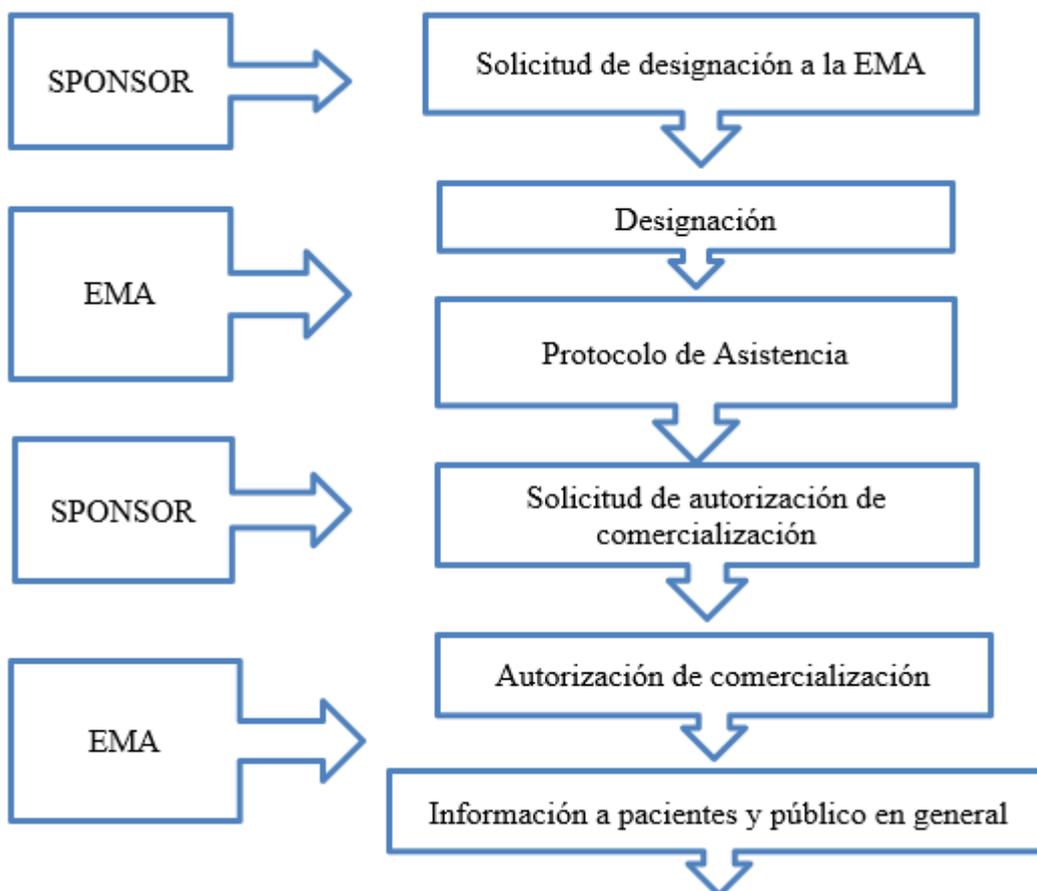


Figura N°8: Solicitud de designación de Medicamento Huérfano

Fuente: (EMA, 2016), EMA: Agencia Europea de Medicamentos

a) Solicitud de designación de medicamento huérfano

1)Solicitud a la EMA-plataforma IRIS:

Patrocinadores envían una solicitud: designación de medicamento huérfano sin previo aviso

2)Solicitar reunión/teleconferencia

EMA recomienda solicitar reunión previa a la solicitud con la Agencia.

Crear un borrador inicial antes de la solicitud (no debe enviarse), las reuniones previas son útiles porque el proceso tiene una duración fija de 90 días, teniendo impacto positivo en la tasa de éxito de las solicitudes.(EMA, 1999; Solicitud de designación de huérfano)

Procedimiento de la Solicitud

La solicitud de designación de huérfano se realiza por medio de formularios, identificando claramente los estudios con la sustancia en uno o más modelos relevantes de la enfermedad y lo datos clínicos preliminares en pacientes con la enfermedad.

A cada solicitud se le asigna 2 coordinadores: Un miembro del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) y un administrador científico de la secretaria de la EMA.

Las solicitudes de designación de medicamento huérfano son gratuitas.

La EMA validará la solicitud, después de completar la validación se enviará al patrocinador un calendario del procedimiento de evaluación(EMA, 1999; Solicitud de designación de huérfano)

Evaluación de solicitudes

Después de la presentación de los documentos, los 2 coordinadores preparan un informe resumido de la solicitud, siendo distribuidos a todos los miembros del COMP y analizado en la reunión plenaria del COMP.

El comité de Evaluación deberá adoptar un dictamen antes del **día 90** del procedimiento y lo remitirá a la Comisión Europea para la decisión sobre un dictamen COMP, en el plazo de 30 días a partir de la recepción, si la opinión del COMP es negativa, el patrocinador puede apelar (EMA, 1999; Solicitud de designación de huérfano)

b) Designación: Se da la designación de medicamento huérfano

Actividades después de la designación de huérfano

Los patrocinadores deben enviar todas las actividades posteriores a la designación como los informes anuales que resuma el estado de desarrollo del medicamento, presentar una solicitud de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano en el momento de la autorización de comercialización, para optar al incentivo de exclusividad comercial de diez años(EMA, 1999, 2024a).

c) Asistencia en el protocolo:

La EMA ofrece este beneficio, es un tipo de asesoramiento científico específico para medicamento huérfano.

d) Solicitud de autorización de comercialización:

La EMA evalúa si un medicamento sigue cumpliendo los criterios para mantener su condición de huérfano en paralelo a la evaluación de una solicitud de autorización de comercialización(EMA, 2024a).

Similitud Huérfana

Si alguno de los medicamentos huérfanos designados ha obtenido la autorización de comercialización de la UE y tiene exclusividad comercial, el patrocinador debe adjuntar un informe de similitud que aborde la posible similitud entre los nuevos medicamentos o los medicamentos huérfanos que tengan autorización de comercialización. Si existen diferencias significativas en uno o más criterios, que son: principales características estructurales moleculares, mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas, no se consideran similares. Si el CHMP concluye que la solicitud de autorización de comercialización no es similar a un medicamento huérfano autorizado o, si es similar, que se aplica una de las excepciones previstas en el artículo 8(3) del Reglamento (CE) N° 141/1200 sobre medicamentos huérfanos solicitadas por el solicitante, esto no impedirá la concesión de la autorización de

comercialización/extensión de la autorización de comercialización, siempre que el solicitante demuestre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento(EMA, 1999).

e) Información a pacientes y público en general:

La EMA dispone al público la información de la designación de medicamento huérfano y la Comisión Europea inscribe la designación de medicamento huérfano en el Registro comunitario de medicamentos designados huérfanos (EMA, 1999; *Solicitud de designación de huérfano*).

D) Tiempo de evaluación – Estrategia de celeridad de evaluación

La evaluación de una solicitud de un nuevo medicamento necesita hasta 210 días «activos». Este periodo se interrumpe por una o dos «paradas» durante las cuales el solicitante prepara las respuestas a las preguntas planteadas por el CHMP. La duración máxima de una parada depende del tiempo que el solicitante considere que tardará en responder. La primera parada suele durar entre 3 y 6 meses y la segunda, entre 1 y 2 meses. En general, la evaluación de un medicamento nuevo suele durar alrededor de un año(EMA, 2018).

Evaluación Acelerada

El tiempo de evaluación puede reducirse a 150 días en lugar de 210 días, la evaluación aplica para medicamentos de gran interés para la salud pública, como son: enfermedad en la que no exista ninguna opción de tratamiento y podría abordar una necesidad médica no cubierta(EMA, 2004, 2018).

Cómo solicitar una evaluación acelerada

Debe realizarse dos o tres meses antes de presentar la solicitud(EMA, 2024e).

Criterios de elegibilidad, se dirige a enfermedades con necesidades médicas no satisfechas, no habiendo opción de tratamiento o pueden ofrecer importante ventaja terapéutica frente a tratamientos existentes(European Medicines Agency).

Cuando aplicar

Cualquier patrocinador que participe en la fase de desarrollo de ensayos clínicos exploratorios puede presentar una solicitud para ingresar al programa PRIME. Basándose en la disponibilidad de evidencia clínica preliminar para demostrar la actividad prometedora del medicamento(European Medicines Agency).

Cómo aplicar

Utilizando la plataforma IRIS de la EMA para enviar una solicitud de elegibilidad PRIME

Antes de utilizar IRIS para solicitar PRIME, los desarrolladores de medicamentos deben completar los pasos de registro establecidos en el documento de orientación a continuación(European Medicines Agency).

Proporcionar justificación

Los solicitantes de evaluación acelerada deben justificar su afirmación de que se espera que el medicamento sea de gran interés para la salud pública, en particular desde el punto de vista de la innovación terapéutica(EMA, 2004, 2024e).

3.2.3. Perú – Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID)

3.2.3.1. Marco Normativo

En el Perú, la **Ley 29698** promulgada el 2011 declara de Interés Nacional y preferente la atención y el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. Esta ley establece un plan nacional que incluye un listado de enfermedades agrupadas por prioridad, facilitando así el acceso a tratamientos específicos y recursos financieros, pero no hace mención respecto al registro de los medicamentos huérfanos (Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, 2011)

En 2014, con Resolución ministerial 151-2014/MINSA(Perú, 2014) (actualmente derogado) el Ministerio de Salud (MINSA) aprobó el 1er “Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas”, conformado por 4 grupos de Enfermedades: Grupo 1: Muy alta prioridad, Grupo 2: Alta Prioridad, Grupo 3: Baja Prioridad, Grupo 4: Muy baja prioridad, y actualmente se cuenta con un nuevo listado según R.M. 230-2020(Congreso de la República, 2020) del 24.04.20 con un total de 546 enfermedades raras o huérfanas.

El reglamento de la Ley 29698 fue promulgada con el Decreto supremo 004-2019(Perú, 2019) del 21.02.19.

Con la Ley 31738(Congreso de la República, 2023) promulgada el 11.05.23 se modifica los artículos del 3 al 7 de la Ley 29698 y se incorpora los artículos 8 y 9, el artículo 9 corresponde al Registro sanitario para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas.

Con la Resolución Ministerial N° 373-2024/MINSA(Perú, 2024) del 29.05.24 disponen la publicación del Proyecto de Decreto Supremo que regula lo dispuesto en el artículo 9 de la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, modificada por la Ley N° 31738. Este proyecto de Decreto Supremo busca la autorización de este tipo

de medicamentos, con menos requisitos que los medicamentos usuales y con un plazo de autorización no mayor de 45 días calendario con silencio administrativo positivo.

A la fecha el proyecto está en el Ministerio de Salud siendo analizado por las instancias técnicas, además se han realizado reuniones

La normativa nacional vigente con el Decreto Supremo 016-2011-SA no señala requisitos específicos para este tipo de medicamentos huérfanos, salvo en el Decreto Supremo 011-2022-SA del 30.06.22, la no obligatoriedad de estudios de fase III para medicamentos para enfermedades raras y huérfanas que hayan sido autorizados como tal en los PAVS con estudios de fase II(Perú, 2022)

3.2.3.2. Medicamentos Registrados y enfermedades raras y huérfanas

Tabla N°9: Listado de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas al 23.12.2024

N°	Listado de Medicamentos	Cantidad
1	Listado de Medicamentos identificados para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas aprobados del Decreto Supremo N° 016-2011-SA al 19.12.2024	3
2	Listado de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas aprobados en el marco del artículo 40° del Decreto Supremo N° 011-2022-SA hasta el 04-12-2024	7
3	Listado de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas aprobados en el marco del artículo 9° de la ley 31738	1

Fuente: (Dirección de productos Farmacéuticos - DIGEMID, 2024), - Memorandum N°2778-2024-DIGEMID-MINSA del 23.12.24

Con la Resolución Ministerial 230-2020-MINSA del 24 de abril del 2020 se aprueba el documento técnico: Listado de enfermedades Raras o huérfanas que incorpora todas aquellas patologías consideradas y diagnosticadas como Enfermedades raras o huérfanas en el país, por lo que no se establece prioridades.

Con la Resolución Ministerial 109-2022/MINSA del 24 de febrero del 2022 se aprueba la directiva administrativa N° 327-MINSA/DGIESP-2022, Directiva que establece los lineamientos para la determinación de las enfermedades raras o huérfanas de alto costo y

la estimación del umbral de medicamentos de alto costo para las enfermedades raras o huérfanas.

3.2.3.3.Aspectos Claves

En base a la información revisada previamente de los países de alta vigilancia, evidenciamos que nuestra reglamentación no cuenta con todos los aspectos claves propiamente dicho, los cuales se detallan a continuación:

a. Designación de medicamentos huérfanos

Actualmente en nuestra reglamentación de los medicamentos huérfanos no contempla el proceso de designación de medicamentos huérfano tampoco, en el proyecto del Decreto supremo emitido con R.M. 373-2024/MINSA del 27.05.24.

b. Incentivos - Beneficios

La Ley 31738 (que modifica la ley 29698) en los artículos 4, 6 y 7 hace mención a los beneficios para los pacientes que padecen estas enfermedades como son: atención y cobertura integral salud, educación sobre este tipo de enfermedades, acceso oportuno a los productos farmacéuticos, terapias génicas o genéticas y dispositivos médicos, asimismo contempla el presupuesto para la prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento, monitoreo y rehabilitación, mas no hace mención a algún beneficio económico para el titular del registro sanitario.

c. Proceso de Evaluación

El Decreto Supremo 016-2011-SA no contempla requisitos específicos para el registro de medicamentos huérfanos. A excepción de la modificatoria en el D.S. 011-2022-SA del 30.06.22, en el artículo 40, en el cual indica que para la inscripción o reinscripción en el registro sanitario de un producto autorizado en un país de alta vigilancia sanitaria se acepta como mínimo estudios clínicos en Fase II, pero una vez obtenido el registro, el titular debe presentar cada año la información disponible de los estudios clínicos

nuevos o en curso así como el plan de gestión de riesgo (en el caso de inscripciones), de no presentar la información en los plazos señalados se procederá a las suspensión del registro sanitario.

La Ley N° 31738, en el artículo 9 indica que los productos farmacéuticos que cuentan con registro, aprobación, permiso, autorización o cualquier modo de título habilitante emitido o aprobado en cualquiera de los países de alta vigilancia sanitaria, destinados a la atención integral, incluyendo diagnóstico y tratamiento, de las enfermedades raras o huérfanas obtendrán registro sanitario sin más requisitos técnicos o médicos que la acreditación de dicho registro previo. La información de seguridad y eficacia de los medicamentos que presenten los titulares será aquella que sustentó el registro correspondiente en el país de alta vigilancia sanitaria.

En el proyecto del decreto supremo emitido con R.M. 373-2024/MINSA del 27.05.24, dentro de los requisitos que se solicita son: Solicitud con declaración jurada que contenga la información detallada en el artículo 9 del proyecto del Decreto supremo, copia del registro, aprobación, permiso, autorización o cualquier modo de título habilitante emitido o aprobado en cualquiera de los países de alta vigilancia sanitaria que acredite el registro e Información de seguridad y eficacia con la que sustento el registro en el P.A.V.S. lo cual corresponde a los reportes de estudios (módulos 2, 4 y 5 del CTD).

d. Tiempo de evaluación – Estrategia de celeridad de evaluación

En el Decreto Supremo 016-2011-SA, la solicitud de inscripción o reinscripción del medicamento huérfano o raro no indica un tiempo menor de evaluación. En la Ley 31738, en el artículo 9, la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) resuelve la solicitud de inscripción o reinscripción en el registro sanitario, en un plazo no mayor de (45) días

calendario sujeto a silencio administrativo positivo, considerando que el titular lo solicite como “Medicamento huérfano” (en la Solicitud de declaración jurada) de acuerdo al comunicado N°027-2024 publicado en la Web de la Digemid(Digemid, 2024).

Asimismo, en el proyecto de Decreto Supremo emitido con R.M. 373-2024/MINSA del 27.05.24 contempla el plazo no mayor a 45 días.

3.3. COMPARACIÓN DE LAS REGULACIONES

Hemos identificado algunos aspectos claves que pueden ser comparados en ambas regulaciones

Tabla 10: Comparación de las regulaciones entre FDA y EMA

	FDA	EMA
Año	1983	1999
Norma	Ley de Medicamentos Huérfanos	Reglamento (CE) 141/2000
Designación de Medicamento Huérfano	Medicamento que trata una enfermedad que: Afecta a menos de 200,000 en los EE. UU. ó Afecta a más de 200,000 en los EE. UU. y para el cual no existe una expectativa razonable de que el costo de desarrollar y poner a disposición un medicamento para dicha enfermedad o afección se recupere de las ventas en los EE.	Su prevalencia es inferior a 5 casos por cada 10 000 personas en la Unión Europea, que se caracteriza por: prevalencia baja, origen genético (80%) o diversidad de enfermedades, las cuales son crónicas y debilitantes.
Incentivos Beneficios	Exclusividad en el mercado: 7 años	10 años de exclusividad en el mercado: Se puede extender por 2 años adicionales para población pediátrica
	Asistencia en el desarrollo, orientación y apoyo durante el desarrollo y revisión del medicamento, puede incluir reuniones con la FDA para discutir el diseño de ensayos clínicos y otros aspectos del desarrollo.	Asistencia de protocolo: asesoramiento científico Acceso al procedimiento de autorización centralizado: aplica para los que contienen nueva IFA, tratar VIH, cáncer y MH.
	Exenciones de Tasas: Aquel que tengan la designación de MH pueden optar a una exención de la tasa de solicitud de medicamentos de venta con receta que se cobra cuando se presenta una solicitud de comercialización.	Reducciones de tarifas: en la asistencia en los protocolos, solicitudes de comercialización, inspecciones previas.

Incentivos Beneficios	Crédito Fiscal: Aquel que posea la designación de medicamento huérfano puede ser elegible para recibir créditos fiscales para algunos de sus costes de ensayos clínicos cualificados. Estos créditos fiscales son administrados por el Servicio de Impuestos Internos (IRS)* y no por la FDA	—
	Subvenciones para estudios: Las subvenciones para ensayos clínicos La Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD) de la FDA otorga nuevas subvenciones para ensayos clínicos anualmente.	Subvenciones: La Agencia no ofrece subvenciones de investigación, pero hay financiación disponible de la Comisión Europea y otras fuentes: Horizonte Europea
Proceso de evaluación para comercialización	Aprobación exclusiva de medicamentos huérfanos posterior a la designación de Medicamento Huérfano	Presentar solicitud de autorización de comercialización o ampliación, presentar un informe de mantenimiento de la designación huérfana junto con la autorización de comercialización en caso de revisión acelerada. El informe debe presentarse a través del sistema IRIS
Tiempo de Evaluación	Los medicamentos huérfanos pueden beneficiarse de un tiempo de desarrollo y evaluación más corto en comparación con otros medicamentos. Esto se traduce en una reducción en el tiempo desde el inicio del desarrollo clínico hasta la aprobación final.	Evaluación: Se necesita hasta 210 días. Evaluación acelerada: puede reducirse a 150 días en lugar de 210 días

Tabla 11: Regulación de Peru

	Decreto Supremo 016-2011-SA	Ley 29698 (Modificada por la Ley 31738)
Año	2011	2011
Norma	Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios	Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas
Designación de Medicamento Huérfano	No se cuenta con dicha designación de Medicamento Huérfano	No se cuenta con dicha designación de Medicamento Huérfano
Incentivos - Beneficios	No indica	No indica algún incentivo-beneficio para el titular del registro sanitario, pero si para el paciente.
Proceso de evaluación para comercialización	No indica requisitos exclusivos para la inscripción o reinscripción del medicamento huérfano, salvo que se acepta como mínimo estudios clínicos en Fase II.	Si indica los requisitos para inscripción o reinscripción del medicamento huérfano: <ul style="list-style-type: none"> - Declaración jurada, - Copia del registro, aprobación, permiso, autorización o cualquier modo de título habilitante emitido o aprobado en cualquiera de los países de alta vigilancia sanitaria (PAVS) que acredite el registro previo del producto farmacéutico en el PAVS. - Información de seguridad y eficacia con la que se sustentó el registro en el PAVS.
Tiempo de Evaluación	Plazo no menor de cuarenta y cinco (45) ni mayor de 90 días calendario, generalmente categoría 2.	En un plazo no mayor de 45 días calendario sujeto a silencio administrativo positivo.

3.4. PROPUESTA DE MEJORA

Tomando como referencia la reglamentación de los países de alta vigilancia sanitaria: Estados Unidos y la Unión Europea y siguiendo recomendaciones de la OMS, se ha elaborado una propuesta para la implementación de los siguientes puntos:

1. Incorporar mediante Decreto Supremo la reglamentación del artículo 9 de la Ley 29698 (modificada por la Ley 31738) lo siguiente:
 - Establecer los requisitos a presentar en las solicitudes de inscripción o reinscripción:
 - Especificaciones técnicas producto terminado
 - Estudios de estabilidad
 - Proyectos de rotulados mediato, inmediato
 - Proyecto de ficha técnica e inserto
 - Certificado de producto Farmaceutico o certificado de libre de venta
 - Sustento de seguridad y eficacia (Ensayos preclínicos, clínicos)
 - Actualización post registro: El titular debe remitir cada año desde el otorgamiento del registro, la información disponible de los estudios clínicos nuevos, información actualizada del plan de gestión de riesgo; a efectos de permitir la evaluación actual del beneficio-riesgo positivo. Si el titular no presenta la información se suspendería el registro sanitario.
2. En la Resolución directoral debe indicar en la parte Resolutiva la designación de medicamento huérfano o raro.
3. Establecer que los trámites de solicitud de inscripción y reinscripción sea costo cero.
4. Incorporar en el Texto Único de Procedimientos Administrativos – TUPA, los procedimientos de inscripción y reinscripción de los medicamentos huérfanos con los requisitos indicados en el numeral 3, con costo cero y tiempo de evaluación en un plazo no mayor a 45 días calendario sujeto a silencio administrativo positivo.

5. Implementar una base de datos de acceso público de los medicamentos huérfanos indicando el status: aprobados, desaprobados y aquellos que estén en proceso de inscripción o renovación.
6. Incorporar en el presupuesto anual del sector público (Ministerio de salud), el otorgar a los titulares de los medicamentos huérfanos o raros, un porcentaje del presupuesto para los gastos/costos de la importación y comercialización de los medicamentos.
7. La iniciativa de modificar la Ley 29698, y establecer el Decreto supremo del artículo 9 de la Ley 29698 y del presupuesto anual, debe provenir del Ministerio de Salud; DIGEMID debe redactar un borrador de la modificatoria y someterlo a opinión pública con un plazo de 90 días, después de obtener la aprobación se procede con la publicación para su posterior implementación.

IV. CONCLUSIONES

1. Los países de alta vigilancia evaluados, Estados Unidos y la Unión Europea tienen una reglamentación específica y establecida para los medicamentos huérfanos, de los cuales se ha determinado 4 aspectos claves: Designación de Medicamento Huérfano, Incentivos – Beneficios, proceso de evaluación y tiempo de evaluación.
2. En el Perú, existen procesos de aprobación de medicamentos para enfermedades raras o huérfanas, a pesar de que aún no se tiene aprobado el reglamento que regule el registro de medicamentos huérfanos por parte de la DIGEMID indicado en el artículo 9 de la Ley 29698, el cual no incluye la designación de medicamentos huérfanos e incentivos-beneficios.
3. La FDA ha otorgado 6232 medicamentos huérfanos y la EMA 2985 medicamentos huérfanos, al 05 de noviembre del 2024, siendo los de mayor porcentaje para las enfermedades oncológicas y del sistema nervioso. En el caso de Perú, al 23 de diciembre del 2024, se ha otorgado 11 medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas.
4. A la luz de los hallazgos encontrados en los países de alta vigilancia, este trabajo propone establecer una modificación en el artículo 9 de la Ley 29698, con el fin de establecer requisitos específicos para el registro de medicamentos huérfanos.

V. RECOMENDACIONES

- Incorporar en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para El Sector Salud, los medicamentos huérfanos ya aprobados y por aprobar.
- Establecer incentivos tributarios, como la devolución y deducciones por gastos en investigación y desarrollo de los medicamentos para las enfermedades raras o huérfanas con alta incidencia en el país.
- Establecer colaboraciones entre el sector público, privado y académico (universidades) para facilitar el desarrollo de los ensayos clínicos.
- Invertir en la capacitación continua de los profesionales de salud (sector público y privado) involucrados en lo que respecta a los ensayos clínicos con el fin de que estén capacitados con las mejores prácticas y estándares internacionales.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 26USC 45C. (2017). Retrieved from <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title26-section45C&num=0&edition=prelim>
- Althobaiti, H., Seoane-Vazquez, E., Brown, L. M., Fleming, M. L., & Rodriguez-Monguio, R. (2023). Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States. *Healthcare (Switzerland)*, 11(4). doi: 10.3390/healthcare11040558
- Bouwman, L., Sepodes, B., Leufkens, H., & Torre, C. (2024). Trends in orphan medicinal products approvals in the European Union between 2010–2022. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1). doi: 10.1186/s13023-024-03095-z
- Claussen-Portocarrero, G., & Gutierrez-Aguado, A. (2021). Características socioeconómicas y costos de enfermedades raras y huérfanas en el Perú, 2019. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 21(4), 732–740. doi: 10.25176/RFMH.V21I4.3936
- Congress. (1983). *Public Law 97-414 Orphan Drug Act*. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/99546/download>
- Congress. (2012). *Public Law 112-144*. Retrieved from <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
- Congress. (2021a). *Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act - Public Law 117-79*. Retrieved from <https://www.congress.gov/117/plaws/publ79/PLAW-117publ79.pdf>
- Congress. (2021b). *Ley Pública 117-79, Ley de Acceso Acelerado a terapias críticas para ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)*.
- Costa, E., Moja, L., Wirtz, V. J., van den Ham, H. A., Huttner, B., Magrini, N., & Leufkens, H. G. M. (2024). Uptake of orphan drugs in the WHO essential medicines lists. *Bulletin of the World Health Organization*, 102(1), 22–31. doi: 10.2471/BLT.23.289731
- Digemid. (2024). *Comunicado N°027*. Retrieved from <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/comunicados/2024/comunicado-n-027-2024/>
- Dirección de productos Farmacéuticos - DIGEMID - Memorandum N°2778-2024-DIGEMID-MINSA del 23.12.24. (2024). *Listado de Medicamentos identificados para el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas*.
- Domike, R., Raju, G. K., Sullivan, J., & Kennedy, A. (2024). Expediting treatments in the 21st century: orphan drugs and accelerated approvals. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 418. doi: 10.1186/s13023-024-03398-1
- EMA. (n.d.). *Solicitud de Autorización de comercialización: Medicamentos Huérfanos*.
- EMA. (1995). *Reglamento (CE) 297/95 Tasas que deben pagarse a la Agencia Europea para la evaluación de Medicamentos*.
- EMA. (1999). *Reglamento (CE) 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/orphan-designation-research-development/orphan-incentives>
- EMA. (2000). *Reglamento (CE) N° 847/2000 de la Comisión*. Retrieved from <https://www.boe.es/doue/2000/103/L00005-00008.pdf>
- EMA. (2004). *Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo*.
- EMA. (2005). *REGLAMENTO (CE) No 2049/2005 DE LA COMISIÓN*.
- EMA. (2006). *Reglamento (CE) N°1901/2006 Medicamentos para uso Pediátrico*.
- EMA. (2008). *Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council: Review of the period of market exclusivity of orphan medicinal products (2008/C 242/07)*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/orphan-designation-post-authorisation/market-exclusivity-orphan-medicines>
- EMA. (2014). *Reglamento (UE) N° 658/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo*.

- EMA. (2016). *Desarrollo de Medicamentos Huérfanos para enfermedades raras*. Retrieved from <https://www.ciberer.es/media/810678/guia-medicamentos-huerfanos.pdf>
- EMA. (2018). *Del laboratorio al paciente: el itinerario de un medicamento evaluado por la Agencia Europea de Medicamentos*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf
- EMA. (2024a). *Actividades despues de la designación de huerfano*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/orphan-designation-research-and-development/activities-after-orphan-designation>
- EMA. (2024b). *Exclusividad de Mercado: Medicamentos huérfanos*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/orphan-designation-post-authorisation/market-exclusivity-orphan-medicines>
- EMA. (2024c). *Autorización de Medicamentos*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
- EMA. (2024d). *Designación Huérfana: Información General*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview>
- EMA. (2024e). *Evaluación Acelerada*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
- EMA. (2024f). *Incentivos para huérfanos*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/orphan-designation-research-development/orphan-incentives>
- European Commission. (2024). *Horizonte Europa*. Retrieved from https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en
- European Medicines Agency. (n.d.). *PRIME: Medicamentos prioritarios*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines#eligibility-criteria-12632>
- European Union. (2006, March 29). *Reglamento (CE) No 507/2006 DE LA COMISIÓN*. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj>
- FDA. (2024a). PART 316 - ORPHAN DRUGS. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=316&showFR=1>. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=316&showFR=1>
- FDA. (2024b). Subvenciones para el programa de ensayos clínicos del año fiscal 2024. *FDA.GOV*. Retrieved from <https://www.fda.gov/industry/orphan-products-grants-program/orphan-products-grants-awarded>
- Fermaglich, L. J., & Miller, K. L. (2023). A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1). doi: 10.1186/s13023-023-02790-7
- Food and drug administration. (2024). *21 USC CAPITULO 9, SUBCAPITULO V, PARTE B*. Retrieved from <https://uscode.house.gov/view.xhtml?path=/prelim@title21/chapter9/subchapter5/partB&edition=prelim>

- Mayrides, M., Ruiz De Castilla, E. M., & Szelepsi, S. (2020). A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s13023-020-1314-z
- Mease, C., Miller, K. L., Fermaglich, L. J., Best, J., Liu, G., & Torjusen, E. (2024). Analysis of the first ten years of FDA's rare pediatric disease priority review voucher program: designations, diseases, and drug development. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1). doi: 10.1186/s13023-024-03097-x
- Mestre-Ferrándiz, J., Iniesta, M., Trapero-Bertran, M., Espín, J., & Brosa, M. (2020). Analysis of the evolution in the access to orphan medicines in Spain. *Gaceta Sanitaria*, 34(2), 141–149. doi: 10.1016/j.gaceta.2019.02.008
- OMS. (2020). Ampliación del acceso de tratamientos efectivos para enfermedades raras y huérfanas. *Consejo Ejecutivo*.
- Orphanet Report Series. (2024). *Medicinal products for rare diseases in Europe*. Retrieved from https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Medicinal_products_for_rare_diseases_in_Europe.pdf
- Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, EL PERUANO (2011). Retrieved from https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/553097/Ley_29698.pdf?v=1583774544
- Perú. (2014). R.M. N° 151-2014/MINSA, Listado de enfermedades Raras o Huérfanas. *EL PERUANO*. Retrieved from https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/200907/197675_RM151_2014_MINSA.pdf20180926-32492-1arexl2.pdf?v=1594242365
- Perú. (2019). D.S. 004-2019-SA Reglamento de la Ley 29698. *EL PERUANO*.
- Perú. (2020). RM-230-2020-Minsa Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas. *EL PERUANO*.
- Perú. (2022). D.S. N° 016-2011-SA, Decreto Supremo que modifica artículos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. *EL PERUANO*, 36–38.
- Perú. (2023). *Ley 31738*.
- Perú. (2024). R.M. N° 373-2024/MINSA, Disponen la publicación del proyecto de Decreto Supremo que regula lo dispuesto en el artículo 9 de la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, modificada por la Ley N° 31738, y del proyecto de su exposición de motivos. *EL PERUANO*. Retrieved from https://www.bing.com/search?q=resolucion+ministerial+n%C2%BA+1075-2019-minsa&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUqBwgAEEUYwgMyBwgAEEUYwgMyBwgBEEUYwgMyBwgCEEUYwgMyBwgDEEUYwgMyBwgEEEUYwgMyBwgFEEUYwgMyBwgGEEUYwgMyBwgHEEUYwgPSAQ02OTkzNTkwMTVqMGo0qAIIsAIB&FORM=A NAB01&PC=HCTS
- Rogers, H.-A., & Sheikh, H. Z. (2024). *The Orphan Drug Act: Legal Overview and Policy Considerations*. Retrieved from <https://crsreports.congress.gov>
- Solicitud de designación de huérfano*. (n.d.).
- United States Government Accountability Office. (2018). *ORPHAN DRUGS FDA Could Improve Designation Review Consistency; Rare Disease Drug Development Challenges Continue Report to Congressional Requesters United States Government Accountability Office*.