



Estrategias de regulación económica para promover el acceso a medicamentos de alto precio. El caso del nusinersen.

Tesista

Emilce Vicentin

Vicentin, Emilce

Estrategias de regulación económica para promover el acceso a medicamentos de alto precio. El caso del nusinersen.. - 1a ed. - Buenos Aires : Fundación Sanatorio Güemes, 2024.
128 p. ; 23x16 cm.

ISBN 978-987-29649-0-0

1. Salud. I. Título
CDD 613

Fecha de catalogación:

Estrategias de regulación económica para promover el acceso a medicamentos de alto precio. El caso del nusinersen.

Tesista: Emilce Vicentin

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su almacenamiento en sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia u otros medios sin el permiso previo del editor.

EDICIONES
Fundación  Sanatorio Güemes

Agradecimientos

Agradezco a todos quienes de alguna u otra forma me hay ayudado en el diseño, desarrollo y consecución de esta tesis.

A Federico por su predisposición y sus consejos siempre certeros y oportunos.

A Andrea por asistirme y alentarme en este proceso.

A mis incondicionales Tere BD y Caro M.

A Julieta Z por el empujón final.

A mi madre, por el apoyo que recibo de su parte

Contenido

Pág.

Prólogo.....	11
Resumen.....	15
Introducción.....	17
Capítulo 1. Hipótesis, objetivos y diseño metodológico.....	19
1. Hipótesis.....	19
2. Objetivos.....	19
3. Diseño metodológico.....	20
Capítulo 2. La enfermedad huérfana.....	21
1. Clasificación de la enfermedad.....	21
2. Epidemiología de AME.....	22
3. Tratamientos disponibles.....	23
Capítulo 3. Nusinersen.....	25
1. Aspectos Genéticos.....	25
2. Tratamiento.....	25
3. Evidencia clínica: eficacia y seguridad.....	26
4. Aprobación por parte de agencias regulatorias.....	26
5. Problemática en torno a la accesibilidad al tratamiento.....	27
6. Evolución de precios locales del Nusinersen.....	29
Capítulo 4. Actores involucrados en el acceso al Nusinersen.....	33
Los ocho grupos claves en torno a la problemática.....	34
1. Pacientes.....	34
2. Profesionales de la salud.....	35
3. Universidades.....	36
4. Laboratorios farmacéuticos.....	37

5. Reguladores.....	39
6. Financiadores.....	41
7. Mercado.....	46
8. Los tres Poderes.....	47

Capítulo 5. Estrategias para la asequibilidad.....	53
1. Clasificación de las estrategias internacionales.....	53
2. Precios pagados por los países.....	57
3. Criterios de búsqueda de información estrategias en torno al Nusinersen.....	59

Capítulo 6. Análisis de Resultados.....	61
Análisis de situación local en torno al Nusinersen.....	61
1. Canadá.....	62
2. Brasil.....	64
3. Colombia.....	66
4. Australia.....	69
5. España.....	71
6. Noruega.....	75
7. Reino Unido.....	77
8. Estados Unidos.....	79
9. Argentina.....	82

Capítulo 7.	
Propuesta para promover el acceso a Nusinersen en Argentina.....	87
Estrategias para la adquisición de Nusinersen.....	87

Capítulo 8. Conclusiones.....	95
ANEXO I.....	99
ABREVIATURAS (más utilizadas).....	100
Bibliografía empleada por capítulo.....	101

Prólogo

El progreso no llega libre de costos. Los avances tecnológicos pueden traer importantes beneficios a la sociedad, pero también involucran esfuerzos. Una de las discusiones éticas y sociales más relevante desde la segunda mitad del siglo XX se planteó en torno a cómo se deben retribuir las innovaciones que generan (o que prometen generar) beneficios para la humanidad.

El credo de la mano invisible, que asigna recursos en forma óptima, elude la controversia. Porque en un mercado funcionando libremente, oferta y demanda se articulan hasta encontrar precios en los que los oferentes encuentran incentivos para continuar generando innovaciones y los demandantes pagan por ellas según sus posibilidades y necesidades. El problema pasa a ser entonces como proveer esos bienes y servicios que generan bienestar a quienes tienen necesidad de ellos, pero no cuentan con recursos para pagarlos.

En otras palabras, aparece la cuestión del valor social de las innovaciones. Puede haber bienes, como por ejemplo tratamientos para enfermedades severas, cuyo acceso para la población es necesario y conveniente. No solo generaría ventajas para los enfermos sino también para otros. Se trata de consumos que generan externalidades. Porque hay enfermedades que solo enferman a pacientes. Pero otras también enferman a sus familias, porque afectan toda su organización, su funcionamiento y su economía. Y en casos más extremos, hay enfermedades que enferman a los sistemas de salud. Porque afectan su sostenibilidad, pero también los principios de justicia distributiva y hasta su eficacia.

Como advertía Paul Valery, “el mercado entiende de precios, pero no de valores”. Dejar que avances tecnológicos que pueden tener valor social sean comercializados a través del libre juego de la oferta y la demanda es no reconocer su valor social. Hay determinados bienes meritorios que justifican la intervención del Estado a través de regulaciones económicas que deberían ayudar a que no se conviertan en bienes suntuarios. No solo porque ello genera injusticias sino también porque afecta la viabilidad de los sistemas de salud y hasta de la sociedad.

Desde comienzos del siglo XX vienen apareciendo, cada vez con mayor frecuencia, innovaciones tecnológicas en salud que reavivan esta discusión. Probablemente el surgimiento y la comercialización a nivel mundial del nusinersen, para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) se haya convertido en el más icónico de todos. Se trata de una tecnología innovadora que parece en un contexto particular con la promesa de “cambiar la historia

natural de una enfermedad devastadora, hasta poder alejar la idea de muerte y discapacidad causada por la AME” (como menciona Emilce Vicentin citando una de las fuentes consultadas en su investigación). Pero esta promesa impulsó (o al menos aceleró) una crisis de sostenibilidad en muchos sistemas de salud que lo incorporaron a su cobertura. A veces por decisión explícita y fundamentada, otras por dictámenes judiciales. Como decíamos antes, un remedio que alivia pacientes, pero enferma a los sistemas de salud.

Pero esta epidemia que enferma a los sistemas de salud no se registra con la misma intensidad en todos los países. Como comprueba esta investigación desde sus inicios, nusinersen se comercializa en diferentes países a precios que pueden variar enormemente. En unos países se paga diez veces más que en otros. Y es claro que la diferencia de precios no obedece a costos de producción y comercialización o a la estructura tributaria de los países. Responde a la incorporación del tema en la agenda de políticas públicas.

Luego de verificar esa amplia dispersión en los precios de comercialización del medicamento en cuestión, la autora identifica, clasifica y analiza las diferentes estrategias que los países han implementado para torcer la mano invisible encontrando precios que aproximan al nusinersen un poquito más a un bien meritorio que a un bien de lujo.

El cuidadoso abordaje resulta fundamental. Puedo dar testimonio personal, luego de muchos años dedicado a trabajar en políticas de medicamentos, he visto en muchas oportunidades que los gobernantes se ven tentados por adoptar soluciones de corto plazo con aparente alto impacto. Negociaciones directas con los laboratorios para obtener reducciones en los precios son la primera medida en ser implementada. No requieren grandes análisis, ni sistemas de evaluación ni de información y permiten ahorros que se pueden anunciar a la prensa como un logro de gobierno. Pero, en general duran poco. No son sostenibles, ni generan un impacto sobre el acceso de la población a los tratamientos.

Los acuerdos de precios voluntarios son cantos de sirenas que llevan al naufragio de las políticas. Por eso, si tuviera que escoger un título literario para el trabajo que estoy prologando le llamaría “como evitar sucumbir al canto de las sirenas”. Porque la investigación, aun sin pretender ser prescriptiva, presenta evidencias consistentes para la toma de decisiones.

La autora, luego de analizar a los diferentes actores involucrados, sus roles e intereses, propone analizar estrategias para lograr la asequibilidad. Define a las mismas como “los mecanismos que se utilizan para implementar acciones -planificadas y gestionadas en el marco de las políticas públicas - que promuevan medidas sobre la oferta o la demanda, con el fin de obtener ahorros al momento de realizar las compras”. Justamente el foco se hace en la compra

y la regulación para maximizar la eficiencia del gasto en salud, que no solo depende de lo que se financia sino también de lo que se paga por las tecnologías y sus prácticas.

La tesis central que defiende el trabajo es que los países que aplicaron estrategias para intervenir sobre la oferta del medicamento pagaron por él un precio menor al conseguido a través de negociaciones directas con el laboratorio. Es que, además de voluntad política, hay toda una caja de herramientas que los países pueden y deben incorporar para garantizar la asequibilidad.

En los países en los que el Estado es conducido por equipos comprometidos por el bienestar público las medidas de política pública se desarrollan con mirada en el largo plazo. Con desarrollos institucionales, con capacidades técnicas y sistemas de información. No se resumen a una resolución ministerial ni mucho menos a una conversación a puertas cerradas con empresarios. Se desarrollan mecanismos de evaluación de tecnologías sanitarias que resultan fortalecidos y legitimados por sus propios frutos. Que perfeccionan sus procedimientos y los enriquecen a través de la comparación con otras instituciones (benchmarking).

En el extremo opuesto, cuando las políticas privilegian el anuncio público al desarrollo posterior, los esfuerzos suelen ser discontinuados. Es posible festejar una reducción en un precio, pero a la larga se termina pagando más. Hay absoluto desinterés por como resolvieron el caso en otros países y por cuales son los procesos adecuados para lograr una asequibilidad sostenible a los tratamientos y tecnologías médicas.

En otras palabras, hay dos extremos opuestos. Uno donde las decisiones se basan en evidencias y se construye institucionalidad. Otro en el que se busca permanentemente salir del paso por atajos. El trabajo que estamos prologando constituye un aporte significativo para comenzar a tomar decisiones centradas en evidencias y comenzar a hacerlo por uno de los medicamentos más caros y críticos.

Por lo hasta aquí expuesto es evidente que se trata de un tema pertinente. Cabe agregar que el trabajo es riguroso, la metodología es adecuada. Puesto que método es camino y el camino sirve si lleva al destino esperado. Pero creo que es en el contexto de aplicación donde esta investigación que estamos prologando genera más interés. Imagino que muchos gobernantes debieran estar interesados por sacar provecho de estas lecciones aprendidas y sistematizadas. Empezando por el presidente Biden de los Estados Unidos de Norteamérica que ha iniciado una cruzada en contra de la inflación farmacéutica de la que varios gobernantes latinoamericanos desistieron. Tal vez seducidos por el canto de las sirenas.

Resumen

Uno de los grandes desafíos que enfrentan los Sistemas de Salud es la distribución eficiente y equitativa de sus recursos, que siempre resultan escasos a la hora de asignar. Es precisamente esa imposibilidad de financiarlo todo, lo que genera una brecha entre éstos y las necesidades de la población. Adicionalmente los medicamentos de alto precio comprometen la solvencia financiera del sistema. Tal ha sido el caso del nusinersen, utilizado para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME), que debe ser proporcionado tempranamente a sus pacientes.

Este trabajo de tesis consistió en un estudio de tipo descriptivo, de diseño observacional transversal, retrospectivo, que muestra como los países que aplicaron estrategias para intervenir sobre la oferta del medicamento nusinersen, pagaron por él un precio menor al conseguido a través de negociaciones directas con el laboratorio.

También incluye la propuesta de un paquete de estrategias de acceso para distribuir eficiente y equitativamente los recursos hacia nusinersen, que bien podrían ser aplicables a medicamentos de alto precio (MAP) en general.

Palabras clave: nusinersen, estrategias; AME tipo I, II, IIIa; medicamentos de alto precio; asequibilidad; acceso.

Introducción

La atrofia muscular espinal es una enfermedad neuromuscular hereditaria, poco frecuente. Se caracteriza por el daño de las neuronas motoras, que ocasiona debilidad y atrofia progresiva en todos los músculos.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad que es la causa monogénica más común de mortalidad infantil; sólo se dispone de tratamientos sintomáticos para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos incapacitantes.

El primer tratamiento farmacológico para atender esta patología fue el nusinersen, cuyo precio fue mundialmente exorbitante e imposible de ser financiado desde el bolsillo del paciente o la órbita familiar. A su vez, el impacto económico se trasladó a los agentes que financian su cobertura, sean éstos públicos o privados. Esto causó un dilema ético que se dirimió entre dar acceso al nusinersen o por el contrario, no financiarlo. Esta última fue la opción a la que adhirieron los agentes locales de seguros de salud. En consecuencia pacientes, familiares y asociaciones de familiares accionaron judicialmente para lograr su cobertura.

Frente a esta situación, las experiencias internacionales dirigieron sus esfuerzos a gastar el presupuesto de salud “de manera inteligente”. Para ello, planificaron y gestionaron estrategias en pos de garantizar la asequibilidad. Éstas contemplan la utilización de mecanismos de compra y de fijación del precio para regular los mercados y a la vez, maximizar el uso eficiente sus fondos públicos.

En esta tesis se compararon los precios a los que se adquirió el nusinersen, durante el año 2019, en países con similares criterios comerciales y grado de intervención económica general, identificándose estrategias de adquisición.

El análisis de los resultados mostró que la utilización de algún tipo de estrategia favoreció a los gobiernos, permitiéndoles acceder a él, a un precio menor que aquellos que no poseen estrategia de control o que no la aplican. En tal sentido, el precio más alto de la muestra de países analizados fue pagado por Argentina, que ha acordado su precio mediante negociación directa con el laboratorio, coyuntura que persiste hasta la actualidad.

Adicionalmente, se presenta una propuesta para transformar el enfoque de las actuales políticas públicas en torno al acceso al nusinersen.

Capítulo 1.

Hipótesis, objetivos y diseño metodológico.

1. Hipótesis

Este trabajo de tesis plantea como hipótesis de trabajo que la adopción de estrategia/s para la adquisición de nusinersen—por parte del gobierno nacional— llevaría a pagar por él un precio menor, redundando en beneficios para las personas que padecen esta enfermedad. Estos mecanismos logran reducciones de precios que atenúan el impacto financiero, lo que repercute en la mejora del acceso de la población expuesta.

2. Objetivos

El objetivo general propuesto de este trabajo es evaluar si la incorporación de estrategias dentro de las políticas públicas nacionales permite adquirir el medicamento para el tratamiento de la AME tipo I, II y IIIA- a un precio menor del que se pagó en el año 2019.

En este sentido, es importante señalar que esta tesis se centrará en los precios y las estrategias más adecuadas para el pago del nusinersen. Aquí no se indagará sobre la estructura de costos de los medicamentos o de los financiadores. Teniendo en cuenta el objetivo general, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Analizar los países que han tomado decisiones de políticas públicas que generan como resultado que se pague un precio menor del nusinersen para AME.
- Identificar las estrategias globales aplicables a la adquisición de nusinersen.
- Establecer si existe relación entre el precio del medicamento objeto de estudio con la estrategia de los países analizados.
- Identificar aquellas que podrían permitir a los financiadores de salud de Argentina pagar el menor precio posible para el tratamiento de AME.

- Determinar si las estrategias evaluadas en el punto anterior resultarían aplicables en nuestro país (análisis de prefactibilidad).

3. Diseño metodológico

Esta tesis tiene un abordaje de tipo descriptivo y adopta un diseño observacional transversal, retrospectivo, en el cual se resalta la importancia de contar con estrategias de adquisición de medicamentos.

La población a estudiar se circunscribió a los Medicamentos de Alto Precio (MAP), y dentro de ésta a los medicamentos aprobados y comercializados en nuestro país para el tratamiento de pacientes con AME tipo I, II y IIIA para el periodo 2019.

De todos los medicamentos diseñados para tratar esta afección neurodegenerativa, solo el nusinersen se encontraba aprobado al año 2019, constituyéndose así en la unidad de análisis de esta tesis.

Se trabajó con las estrategias para la adquisición de nusinersen y el precio pagado por país, teniendo en cuenta los siguientes criterios establecidos.

- Criterios de inclusión: estrategias nacionales e internacionales de países con similares intervenciones económicas para el pago del nusinersen, utilizado para el tratamiento de pacientes AME de tipo I, II o IIIA durante el periodo 2019.
- Criterios de exclusión: estrategias nacionales e internacionales para el pago de cualquier otro MAP, tratamientos alternativos para AME, tratamientos con nusinersen para pacientes con otro nivel de AME. Tampoco se incluirán estudios referidos a la estructura de costos de los medicamentos o de los financiadores ni de aquellos referentes que establezcan qué prestaciones financiar, para quién, y con qué recursos. Tampoco fueron objeto de análisis los acuerdos posteriores al año 2019.

La mayor dificultad se presentó a la hora de obtener datos, dados los acuerdos de confidencialidad celebrados entre los gobiernos y el laboratorio farmacéutico. La información que, con los detalles de la financiación, el descuento y el precio real pagado por los países, por lo general, no es publicada.

Los datos consignados aquí corresponden a un conjunto de nueve países. La fuente de donde provienen es la base de datos publicada por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Colombia; incluye a todos los medicamentos que, al año 2019, contaban con un precio máximo de venta o precio de referencia de acuerdo con las disposiciones establecidas por la comisión.

Capítulo 2. La enfermedad huérfana.

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno autosómico recesivo causado por la alteración (ausencia o mutación) en el gen Survival Motor Neuron 1 (SMN1), localizado en la región cromosómica 5q13 (Tizzano Ferrari E, 2010). La lesión genética que afecta principalmente a bebés y niños, pero también puede desarrollarse en adultos, fue descubierta en el año 1995, por la neuropediatra e investigadora Judith Melki (Fundación Atrofia Muscular Espinal-FUNDAME, 2021). Provoca la disminución de proteína SMN en las neuronas motoras- ubicadas en el tronco del encéfalo y en la médula espinal- proclives a la degeneración y muerte. La destrucción neuronal progresiva provoca debilidad muscular proximal simétrica difusa que es mayor en las extremidades inferiores que en las superiores (Bodamer, 2022) y, en los tipos más graves, parálisis (National Institute of Neurological Disorders and Stroke -NINDS, 2019).

Muchas veces, los portadores no saben que lo son. Las probabilidades de que progenitores sanos pero portadores -cada uno con un gen SMN1 funcional y un gen SMN1 faltante o defectuoso- tengan un hijo con diagnóstico de AME son del 25% (CURE SMA, 2021).

A continuación, se proporciona un detalle de las características de la enfermedad, las cuales varían según la edad de inicio, la gravedad de los síntomas y la evolución de la patología.

1. Clasificación de la enfermedad

Las categorías adoptadas por esta tesis se basan en las establecidas en el informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) (Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud-CONETEC, 2019).

Se clasifican de más grave a más leve en 0, I, II, IIIA, IIIB y IV, variando sus síntomas y el pronóstico según su categorización. A saber:

- **Tipo 0:** fenotipo clínico muy poco frecuente y grave, que incluye hipotonía, dificultad respiratoria, mala alimentación y llanto débil. El inicio suele ser intrauterino, con insuficiencia respiratoria al nacer, con una expectativa de vida de pocas semanas.

- **Tipo I:** se produce después del nacimiento, antes de los 6 meses de edad. Los pacientes pueden parecer completamente normales antes de desarrollar debilidad en las extremidades, dificultad respiratoria, llanto débil y dificultades de deglución o succión y nunca logran sentarse de manera independiente. La implementación intensiva de medidas de soporte, incluido el respiratorio, puede mejorar notablemente la supervivencia; no obstante, en la mayoría de los casos, la sobrevida no alcanza los 2 años.

- **Tipo II:** suele aparecer entre los 6 y los 18 meses. Estos pacientes logran sentarse a los 9 meses, pero no consiguen permanecer de pie o caminar de forma independiente.

- **Tipo III:** se inicia entre los 18 meses y la edad adulta (21 años). Los pacientes de esta categoría logran mantenerse de pie y caminar sin apoyo, aunque pueden perder estas habilidades con el progreso de la enfermedad. Generalmente presentan síntomas de caídas, dificultad para subir escaleras y otros signos de debilidad proximal. Esta categoría se denomina IIIA cuando la edad de los pacientes está en el rango de 18 meses a 3 años y IIIB para los comprendidos entre 3 a 21 años.

- **Tipo IV:** es la categoría donde la enfermedad es más leve. Reúne a pacientes que inician tardíamente la enfermedad, durante la edad adulta, alrededor de los 30 años o más.

2. Epidemiología de AME

Esta afección hereditaria es relativamente poco frecuente (también denominada rara), por lo que estudiar su prevalencia e incidencia es un desafío. La mayoría de los estudios publicados están desactualizados, y se basan en diagnósticos clínicos más que genéticos (Verhaart et al, 2017).

2.1. Prevalencia e incidencia

Estas tasas evalúan la magnitud del daño causado por una enfermedad, pero responden a dos preguntas diferentes:

a) Prevalencia ¿qué porcentaje de un grupo de individuos experimenta un proceso en un momento determinado de tiempo? Es una “foto del instante”, pues proporciona datos de la población que padece la enfermedad en un momento determinado. Esta información será útil para valorar la necesidad de atención sanitaria y planificar los servicios de salud.

b) Incidencia ¿a qué ritmo aparecen nuevos casos en un grupo de individuos a medida que transcurre el tiempo? Es un indicador que revela la proporción

de población susceptible de enfermar pues refleja el número de nuevos casos de enfermedad que se producen en una población inicialmente libre de ella, expuesta al riesgo de desarrollarla, en un periodo de tiempo (Fuentes Ferrer y del Prado González, 2013).

La AME es por definición una enfermedad poco frecuente (EPF), las que presentan una baja prevalencia en la población: menos de 1 caso en 2.000 habitantes (Ley 26.689, 2011). Estimaciones como la de Bodamer (2022) establecen que la incidencia de AME oscila entre 4 y 10 por cada 100.000 nacidos vivos, y la frecuencia de portadores de mutaciones SMN1 causantes de enfermedades oscila entre 1/90 y 1/47.

2.2. Sobrevida

Esta última revisión (Bodamer, 2022) mostró datos respecto de este punto final, desagregados por fenotipo. A saber:

- La AME Tipo 0, con inicio prenatal, se asocia con muerte prematura por insuficiencia respiratoria, generalmente dentro de las semanas posteriores al nacimiento.
- Debido a su gravedad, los pacientes con AME Tipo I tienen una esperanza de vida corta. Hoy en día, se estima una esperanza de vida media de alrededor de 1 año para estos pacientes.
- Para el Tipo II, el 75-93% de los pacientes tienen una sobrevida superior a los 25 años y, en muchos casos, viven muchos años más debido un intenso tratamiento de soporte.
- La esperanza de vida para el Tipo III es cercana a la de la población normal. Es posible que algunos pacientes necesiten una silla de ruedas durante la infancia (más comúnmente aquellos con tipo IIIA), mientras que otros conservan la capacidad de caminar hasta la edad adulta.
- Lo mismo sucede para el tipo IV, donde la mayor morbilidad está presente en la calidad de vida del paciente, con impedimentos para realizar las actividades diarias al perder la capacidad de caminar.

3. Tratamientos disponibles

Hasta hace unos años los tratamientos se limitaban a controlar los síntomas, ralentizar la pérdida de la función motora y mantener la calidad de vida tanto como fuera posible (Spinal Muscular Atrophy Europe, s.f.). En la actualidad

se dispone de medicamentos que mejoran los aspectos clínicos como la esperanza y la calidad de vida.

3.1. Tratamientos paliativos

Dentro de los tratamientos para estabilizar y conservar la función motora, durante el mayor período de tiempo posible, se incluyen las sesiones de fisioterapia y la terapia ocupacional para mejorar la postura, prevenir la inmovilidad de las articulaciones y retrasar la debilidad y atrofia muscular. También ayudan a mantener los huesos fuertes, conservan la flexibilidad, favorecen la circulación sanguínea en las extremidades y alivian el dolor derivado de la debilidad y de la inmovilidad muscular (Jiménez García, 2012). Asimismo, los ejercicios de estiramiento y fortalecimiento muscular pueden ayudar a reducir las contracturas, aumentar el rango de movimiento y mantener el flujo de circulación adecuado.

Los dispositivos de asistencia -como férulas para las piernas, bipedestadores, bastones, andadores, sillas de ruedas eléctricas, sintetizadores de voz- pueden ser útiles para mejorar la independencia funcional del paciente.

En algunos casos puede requerirse terapia adicional para dar tratamiento a las dificultades relacionadas con la nutrición. Ante la imposibilidad de succionar, masticar o tragar, el paciente debe recibir una dieta líquida equilibrada por lo que requerirá utilizar un tubo de gastrostomía o una sonda de alimentación.

De verse afectada la respiración será necesario asistir al paciente con apoyo ventilatorio no invasivo, a través de dispositivos de presión positiva en vías aéreas de dos niveles (BiPAP) (FUNDAME, 2022).

3.2. Tratamientos farmacológicos

A partir de las investigaciones llevadas a cabo para determinar el origen genético de la AME, los ensayos clínicos se centraron en retrasar el avance de la enfermedad. Hasta el momento de presentar esta tesis solo se disponía de tres terapias modificadoras:

- nusinersen (Spinraza®)-inyectable, disponible en Argentina a partir del año 2019,
- la terapia de reemplazo génica (Zolgensma®)- fue localmente autorizado en 2021 para niños menores de dos años de edad- y
- Risdiplam (Evrysdi®)-de administración oral (Genetic and Rare Diseases Information Center- GARD, 2021), disponible a partir del año 2022.

Capítulo 3. Nusinersen.

1. Aspectos Genéticos

Para entender el mecanismo de acción utilizado por el nusinersen resulta oportuno repasar algunos aspectos genéticos básicos.

Como se indicó en el capítulo 2, el origen de la AME se debe a la alteración del gen SMN1. Un gen es una secuencia específica de ADN que contiene toda la información para producir una determinada proteína, en un momento específico y en células específicas. Cada gen codifica una proteína particular que tendrá sus propias responsabilidades en las células (FUNDAME, s.f.). La mayor parte de ésta (60 a 90%) se traduce a partir del ARN mensajero de SMN1 (Khoo y Krainer, 2009). Un déficit de esta proteína comprometerá la supervivencia de las neuronas motoras lo cual afectará la transmisión de las señales eléctricas desde el cerebro a los músculos.

A su vez, existe un gen homólogo o de respaldo- llamado SMN2- que produce un 10 % de la proteína SMN necesaria para dicha supervivencia (Unidos por AME, s.f.). La principal diferencia con el SMN1 radica en que el SMN2 carece del exón 7, encargado de codificar la proteína (KHANACADEMY, s.f.).

Al momento de diseñar el nusinersen, el objetivo fue alterar el ARNm del gen SMN2 (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-ANMAT, 2016) para producir la retención del exón 7 y aumentar la síntesis de proteína SMN de longitud completa (European Medicines Agency-EMA, s.f.) con el propósito de compensar su ausencia.

2. Tratamiento

Se recomienda que el tratamiento inicie lo antes posible con una inyección intratecal, es decir directamente sobre el líquido cefalorraquídeo (LCR), y se distribuye a través de la médula espinal y el cerebro. Su vida media en LCR es de 4 a 6 meses.

Luego se aplican 4 dosis de carga, distribuidas a los 14, 28 y 63 días posteriores a la carga inicial. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento cada 4 meses (Centro de Información Online de Medicamentos-CIMA, 2022).

3. Evidencia clínica: eficacia y seguridad

Respecto a la eficacia del medicamento, la evidencia clínica ha sido proporcionada por dos ensayos clínicos de fase III: ENDEAR y CHERISH.

En el ensayo clínico aleatorizado ENDEAR (N=121 pacientes con AME tipo I) los pacientes eran menores de 7 meses de edad al inicio del estudio y poseían al menos dos copias del gen SMN2. Las ramas del estudio fueron: nusinersen (n=80) y placebo (n=40). El estudio fue detenido a los 13 meses de seguimiento (CONETEC, 2019). Después de un año de tratamiento, el 51% de los bebés que recibieron nusinersen (37 de 73) mostraron avances en el desarrollo del control de la cabeza, pudiendo rodar, sentarse, gatear, pararse y caminar, mientras que no se observaron avances similares en ninguno de los bebés del grupo placebo. Además, la mayoría de quienes recibieron este tratamiento, sobrevivieron más tiempo y necesitaron apoyo respiratorio más tardíamente que aquellos que recibieron placebo (EMA, 2018).

En el ensayo clínico aleatorizado CHERISH (N=126 pacientes con AME tipo II y III) fue realizado en población pediátrica (edad promedio de 3 años). Las dos ramas fueron: nusinersen (n=84) y placebo (n=42). El estudio fue interrumpido a los 15 meses de seguimiento (CONETEC, 2019). Después de este tiempo, se observó una mejora en el movimiento en el 57% de los niños que recibieron nusinersen en comparación con el 26% de los que recibieron placebo (EMA, 2018).

Para el nusinersen, los puntos finales: supervivencia global y función motora mostraron mejoras significativas al reducir en un 47% el riesgo de muerte o ventilación permanente respecto al grupo tratado con placebo.

Por otra parte, los efectos secundarios más frecuentemente reportados, que afectan a más de 1 de cada 10 personas, son dolor de cabeza, dolor de espalda y vómitos, y suelen estar asociados a la pospunción lumbar (EMA, s.f.). Otros eventos informados fueron infección de las vías respiratorias superiores e inferiores y estreñimiento; las reacciones adversas graves de atelectasia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con nusinersen. Dentro de las advertencias y precauciones se incluyeron recuento bajo de plaquetas en la sangre y toxicidad renal (CONETEC, 2019).

4. Aprobación por parte de agencias regulatorias

El 23 de diciembre de 2016 la FDA se convirtió en la primera agencia regulatoria en aprobar el nusinersen para “tratar a niños y adultos con AME, con la finalidad de aumentar la producción de la proteína SMN de longitud completa, fundamental para el mantenimiento de las neuronas motoras” (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION FDA, 2016).

Previo a esto, en 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo había designado como medicamento huérfano, definido como aquel indicado para tratar enfermedades cuya prevalencia es inferior a 5 casos por cada 10.000 personas; la aprobación final se le otorgó el 23 de junio del 2017 (EMA, 2018).

En el año 2016 en Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Productos Médicos (ANMAT) publicó el informe elaborado por el Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria (PETS) (ANMAT, 2016) que concluyó que, dado que este fármaco era un tratamiento experimental, debía estar destinado exclusivamente al uso compasivo de los pacientes con AME tipo I. Además recomendó que durante el tratamiento se monitoreara la efectividad y la posible aparición de efectos adversos.

En el año 2019, y a partir de la Disposición ANMAT 2062 (Disposición 2.062, 2019), la agencia lo autorizó “bajo condiciones especiales”¹, y fue inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) por el plazo de un año. La indicación aprobada fue “para el tratamiento de la AME -asociada con el gen SMN1 ubicado en el cromosoma 5q- tipo I, II y IIIa, previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético”.

Por su parte CONETEC publicó en su informe la recomendación a favor del tratamiento para los pacientes de AME tipo I y II, excluyendo los tipo III y IV (CONETEC, 2019).

Posteriormente en el año 2020, transcurrido el plazo perentorio, y en base a la evidencia recabada durante más de un año de uso del producto en el país, la ANMAT reinscribió el nusinersen exclusivamente tratamiento de AME tipo I y II (Disposición 4.529, 2020).

5. Problemática en torno a la accesibilidad al tratamiento

En líneas generales, el concepto de acceso a los medicamentos se define como la relación entre la oferta disponible de estos y las necesidades de salud que tiene la población en determinado tiempo y lugar (Luiza y Bermúdez, 2004). Para comprender esta problemática es necesario definir las dimensiones a la que se encuentra asociado.

¹ NOTA: se registran bajo condiciones especiales aquellas especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades consideradas poco frecuentes, reguladas por la Disposición ANMAT 4622/2012.

5.1. Innovación

La innovación -desde una perspectiva de salud pública- se asocia con el aporte terapéutico: mayor ganancia en salud respecto a los tratamientos existentes, y/o económico: menores costos de tratamiento (Organización Panamericana de la Salud-OPS, 2009). Está impulsada sustancialmente por intereses comerciales: se desarrollan mucho menos medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras, pues resultan campos económicamente menos atractivos.

En contraposición, los fabricantes esgrimen que los altos precios de los nuevos medicamentos se relacionan con los costos asociados a la investigación (innovación) o con la inversión que destinaron al diseño de moléculas que no tienen éxito, y que pretenden recuperar. En este sentido, el 90% de todos los medicamentos que ingresan a los ensayos en humanos fallan, lo cual suele ocurrir en las fases tempranas del estudio clínico (fase I) y a costos relativamente bajos (Emanuel, 2019).

5.2. Disponibilidad

Para que un medicamento pueda comercializarse en el mercado se requiere que, previamente intervenga la autoridad sanitaria local, quien evalúa si se cumplen los requisitos de calidad, seguridad y eficacia. Si el producto satisface los estándares establecidos obtiene la autorización de comercialización, la cual no implica el acceso inmediato a él por parte de los pacientes. Para los MAP esto dependerá de las decisiones comerciales propias del laboratorio productor, el financiamiento- vía judicial-, la cobertura del sistema de salud (el sistema público o privado de salud en el caso argentino) o la remota posibilidad de que el propio paciente pueda costearlo.

5.3. Asequibilidad

Esta última dimensión da cuenta de los modelos adoptados por los gobiernos para garantizar que los gastos en medicamentos sean sostenibles.

Siendo que la AME resulta imposible de financiar desde el bolsillo de los pacientes, esta situación se traslada al sistema de salud, poniendo a prueba su solvencia financiera, independientemente si la cobertura es a través de un seguro social público y/o privado. En Argentina, en caso de que los agentes no puedan hacerse cargo, la responsabilidad recae sobre el Estado.

Según su fabricante el precio está vinculado con el costo del proceso de investigación clínica, desarrollo y producción de las moléculas complejas (oligonucleótido). Resulta conveniente no pasar por alto que precio y costo no son sinónimos. Básicamente, el costo está relacionado con el gasto incurrido para

fabricar un producto o servicio, lo que le cuesta a la empresa fabricar el producto (desde el momento del diseño hasta su puesta en el mercado). El precio, en cambio, es el dinero que los consumidores están dispuestos a pagar por él, y depende de los costos de producción y de las ganancias que el fabricante quiere obtener de su venta. En el marco de esta tesis, el análisis rondará en torno al precio del nusinersen, que provoca un desequilibrio entre los recursos disponibles para financiarlos y el precio a pagar por ellos, constituyéndose en la principal barrera de acceso al tratamiento.

El grupo Knowledge Ecology International (KEI) -que aboga por mayor transparencia en la formación de los precios de los medicamentos- concluyó que el precio de venta del MAP no se corresponde con la inversión realizada. KEI realizó un cálculo sobre los costos que asumió la empresa: 10 ensayos clínicos entre 2011 y 2016, sin necesidad de investigación básica, pues compró el producto experimental a un laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, concluyendo que el costo total ascendería a los US\$35 millones (Saltzman y Weisman, 2017).

6. Evolución de precios locales del nusinersen

A estas instancias, resulta conveniente conocer cuáles han sido los precios locales que se han pagado por este MAP.

Como se mencionó anteriormente, el tratamiento con el nusinersen se inicia con tres aplicaciones administradas cada 15 días y una cuarta dosis, aplicada 30 días después de la tercera. Estas cuatro aplicaciones del medicamento constituyen la fase de carga. Posteriormente, el tratamiento continúa con la fase de mantenimiento que consiste en la aplicación de una dosis cada cuatro meses (la primera a los 180 días) (CONETEC, 2019). Resumiendo, para el primer año de tratamiento los pacientes necesitaran seis viales y para cada año subsiguiente, tres.

El primer precio del nusinersen se conoció en el año 2016 tras la aprobación por parte de la FDA. El propio laboratorio productor informó que el precio de lista del nusinersen era U\$S 125.000/vial (Fidler, 2016).

Al momento de ingresar a nuestro país, el costo inicial del tratamiento utilizando el precio del medicamento en modalidad de “uso compasivo” sería de U\$S 750.000 (seis aplicaciones) y un costo de mantenimiento de U\$S 375.000 (tres cargas) por cada año subsiguiente (Tabla 1). Los amparos judiciales locales, presentados por pacientes con AME y sus familiares para lograr el financiamiento por parte de los agentes del seguro de salud (obras sociales) o entidades de medicina prepaga, llevaron a que la Superintendencia de

Servicios de Salud (SSSalud) acordara con el laboratorio un precio de € 89, lo que equivalía a unos U\$S 105.000² (Dibberns, 2017).

Tabla 1. Precios locales del tratamiento de AME (2016-2020)

Año	Precio (U\$S)	Precio fase de carga/paciente (6 viales) (U\$S)	Costo del mantenimiento (3 viales) (U\$S)	Costo inicial del tratamiento/año/total de pacientes argentinos, estimados 2019 (U\$S)	Costo mantenimiento/año subsiguiente/ total de pacientes argentinos, estimados 2019 (U\$S)
2016	125.000	750.000	375.000	195.000.000	97.500.000
2017	105.000	630.000	315.000	163.800.000	81.900.000
2020	27.000	162.000	81.000	42.120.000	21.060.000

Fuente: Elaboración propia en base a los datos antes mencionados.

En el año 2019, el laboratorio y la ex Secretaria de Salud celebraron un acuerdo (Resolución 1.452, 2019) que al ser confidencial no reveló el precio acordado, solo que hubo “una importante reducción del costo”. A posteriori, se estableció que los agentes del seguro de salud (obras sociales) o entidades de medicina prepaga debían dar cobertura al 100% para los afiliados con AME Tipo I, II y IIIA.

Al año siguiente, el gobierno entrante dio de baja dicha resolución en virtud del “precio irrazonable y abusivo fijado para su comercialización en el país siendo que los mismos no responden naturalmente a la estructura de costos”. Además, “a fin de asegurar un acceso razonable y equitativo al único medicamento aprobado en el país contra la AME” se realizó un nuevo acuerdo y se congeló el precio máximo por tres años, fijándose en U\$D27.000 (en junio 2020 equivalía a \$ 9.009.809).

Para los financiadores de salud locales, la evolución de los costos que demandó el nusinersen se resume en la Tabla 1, calculados en base al supuesto que

el número de pacientes con AME en nuestro país, a mayo del año 2019, era de “aproximadamente 260, en su mayoría niños pequeños” (Secretaría de Gobierno de Salud-SGS, 2019).

Por último, un dato publicado da cuenta de la proyección del impacto presupuestario (IP) que predice cómo impactará en los costos la inclusión de nuevas tecnologías para tratar una condición específica. La información fue presentada por la ex Secretaría de Gobierno de Salud (Rubinstein, 2018), estimada para dar cobertura de 400 casos proyectados para el año 2018 (ver Tabla 2).

Tabla 2. Impacto presupuestario (2018)

Costo anual del primer año de tratamiento	€537.600 / AR\$21.8MM (equivaldría a U\$S 634.3682)
Costo total tratamiento (1er año)	AR\$ 8.400 MM
Costo total de todos los programas de vacunación del MSAL	AR\$ 8.500 MM

Fuente: Rubinstein, 2018.

El último dato de la tabla anterior muestra el impacto que causaría el precio del nusinersen, previo al acuerdo celebrado, el cual equivalía al costo de todo el calendario nacional de vacunación.

² NOTA: al 1 de agosto de 2017, 1 EUR = USD 1,18

<https://cambio.today/historico/euro/dolar-norteamericano/agosto-2017>

Capítulo 4. Actores involucrados en el acceso al nusinersen.

Federico Tobar, en el prólogo del libro “El amparo como instrumento de ampliación del PMO” (Bürgin Drago, 2013), invita a reflexionar sobre la enfermedad, que

“Solo es tal cuando se la nombra, se la caracteriza (y diagnóstica) y por ello alcanza el status de problema público (susceptible y merecedor de ingresar en la agenda de políticas públicas). Por eso, la enfermedad tampoco es una condición objetiva sino una construcción social y cultural que involucra dimensiones y consecuencias políticas. Porque definir nuevos problemas de salud (identificar, enunciar, buscar, convertir la fatalidad en enfermedad) implica, en forma ineludible, enfrentar al orden instituido”.

En este marco en consonancia con la reflexión anterior, analizar la realidad compleja, e identificar a las partes relevantes de un tema- se vuelve un desafío en sí mismo. Cualquier cambio o modificación que se presente en alguno de estos componentes/actores/interacciones impactará en mayor o menor medida sobre el resto del sistema.

A priori parecería que la problemática del nusinersen se circunscribiera solo en torno al paciente, la industria y el sistema de salud. Sin embargo, la barrera de acceso que genera su alto precio involucra a todos aquellos que tienen poder de influencia- directa o indirecta- en la decisión final de cobertura o financiación.

El trabajo que este análisis implica bien vale la pena pues a través de la información recabada es posible realizar, en primer lugar, un diagnóstico situacional para luego encarar las acciones tendientes a planificar, gestionar y monitorear las políticas de cobertura/financiación, para corroborar si los objetivos planteados resolvieron la problemática que dio origen a su intervención.

A continuación, se presenta la caracterización de todos los actores que de alguna u otra manera tienen responsabilidades cercanas al nusinersen -operativa, legal, financiera, estructural, regulatoria, entre muchas otras- a fin de

conocer sus características particulares, visibilizar sus intereses y necesidades, identificar comportamientos e interacciones, si las hubiera.

Los ocho grupos claves en torno a la problemática

1. Pacientes

Los daños que provoca la AME son tremendamente limitantes, tanto es así que esta enfermedad es la principal causa genética de muerte en bebés y niños pequeños; sin tratamiento, los casos más severos no sobreviven viven más de dos años de edad.

Por este motivo, la consulta temprana resulta trascendental. El diagnóstico oportuno se obtiene a partir de una muestra de sangre del bebé para verificar si el niño tiene o no la mutación en el gen SMN1.

Sin embargo, se realiza al notar que no son alcanzados ciertos hitos de desarrollo, como la debilidad progresiva en los músculos que posibilitan al bebé gatear, caminar, sentarse y controlar el movimiento de la cabeza.

Mientras tanto, la enfermedad sigue progresando y los daños, a nivel de las neuronas motoras, son irreversibles. Esta situación hace que los pacientes y su grupo familiar emprendan una lucha para lograr encontrar la cura. Lamentablemente, aun cuando los avances tecnológicos han sido importantes aún no se ha encontrado un tratamiento eficaz para la reversión de esta enfermedad. Por esta razón, el abordaje de AME comienza con tratamientos paliativos-sostén nutricional, ventilatorio y neuromuscular- y termina en los tratamientos farmacológicos para mitigar las complicaciones (NINDS, 2019).

Las “familias con AME” se convierten en expertos en el cuidado de su familiar llegando a “dominar un complejo conjunto de equipamiento médico, realizar modificaciones en casa y adaptar objetos de la vida cotidiana” (UNIDOSPORAME, s.f.). A menudo las decisiones que tienen que tomar los padres frente a esta enfermedad incapacitante resultan muy arduas y difíciles, por esta razón surgen las asociaciones, generalmente organizaciones sin fines de lucro, centradas en la contención de las familias y paciente.

“En la lucha contra la AME, nadie está solo” es el eslogan con el que UNIDOSPORAME, patrocinada por el laboratorio productor del nusinersen, intercambia información para el manejo de pacientes. Detrás de cada “individuo con AME hay un equipo de personas dedicadas a su cuidado: familias, médicos, enfermeros y otros especialistas. Cada miembro del equipo aporta su propia perspectiva y contribución únicas” (UNIDOSPORAME, s.f.).

Estas fundaciones suelen contar con equipos de profesionales de la salud, propios y externos, con quienes comparten información sobre nuevos tratamientos, y en algunos casos, se convierten en financiadoras de la investigación. Tal es el caso de la SMA Foundation, que ha “gastado alrededor de \$ 150 millones en investigación básica, traslacional y clínica para acelerar el progreso hacia la búsqueda de un tratamiento para la AME” (SMAFOUNDATION, 2020) o CURE SMA (CURESMA, 2021) que “financia investigaciones integrales que impulsan avances en el tratamiento en pos de una cura”. Suelen participar en las mesas de diálogo con los gobiernos, financiadores y sociedades profesionales. Cuando se requiere garantizar el acceso completo y oportuno a los tratamientos, terapias y equipos necesarios para la AME las asociaciones brindan apoyo legal (CURESMA, 2021). Suelen llevar registros nacionales de pacientes para conectar con los pacientes y familias, contactar interesados en participar en investigaciones, mapear las experiencias y determinar las necesidades y expectativas de toda su comunidad: “Personas reales, datos reales” (SMAEUROPE, s.f.).

Para las familias, el hecho de contar con un tratamiento como el nusinersen, modificador de la enfermedad significó “estar viviendo un momento de esperanza para todos los afectados de AME y sus familias” (La Información, 2017).

2. Profesionales de la salud

Para muchos profesionales, el tratamiento significó “cambiar la historia natural de una enfermedad devastadora, hasta poder alejar la idea de muerte y discapacidad causada por la AME” (Muntadas Rausei, 2021).

Sin embargo, hasta acceder al tratamiento, el paciente y su familia deben sortear un sinnúmero de barreras.

El primer paso lo da el médico pediatra, que, de sospechar daño neurológico, deriva a su paciente a un neurólogo pediátrico (Natera, 2021). Confirmado el diagnóstico el nusinersen es aplicado por un especialista en neurología, con experiencia en administración de medicamentos vía intratecal (inyección del medicamento en el líquido cefalorraquídeo), tratamiento que resulta invasivo y complejo. A partir de allí se involucra un equipo multidisciplinario de profesionales: pediatras, neumonólogos, traumatólogos, cardiólogos, especialistas en nutrición, psicólogos, fisioterapeutas, kinesiólogos, terapeutas ocupacionales, anesthesiólogos, enfermeros, entre otros (Tizzano Ferrari, 2010).

El tiempo que transcurre desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico resulta en una de las primeras desavenencias en torno a la problemática. Es que, para ir descartando otras enfermedades con síntomas similares, se efectúan pruebas diagnósticas -como electromiogramas, estudios de velocidad de

conducción nerviosa y biopsia muscular. Este retraso se podría revertir con la técnica del cribado neonatal cuyo uso resulta muy beneficioso sobre todo para los pacientes presintomáticos, pues detecta la AME en un alto porcentaje de los casos. En Argentina esta técnica no se encuentra dentro del panel de pesquisa neonatal que se realiza dentro de los primeros días de vida.

Detectada la AME, y a partir de la evidencia de los ensayos clínicos, la terapia farmacológica debería ser administrada antes del mes, “siendo ideal dentro de la primera semana después del nacimiento” (Muntadas Rausei, 2021). La urgencia que amerita la provisión de la medicación en tiempo oportuno, se debe a la situación de discapacidad y los daños irreversibles que la AME impone a los pacientes pediátricos (en su mayoría).

En Argentina la modalidad de “acceso temprano a nusinersen” renovó las esperanzas de pacientes y familiares al posibilitar iniciar un tratamiento que mejoraría su calidad de vida. Esto provocó un aumento en las consultas hacia los médicos especialistas, acompañado de una fuerte presión para prescribirlo. El hecho que los médicos lo recetaran-aun cuando sus resultados eran incipientes- se interpretó por un lado como una demanda inducida por el laboratorio y por otro como un acto defensivo, a fin de evitar las demandas judiciales impulsadas por pacientes y familiares si su demanda no era atendida.

A pesar de ello las solicitudes de uso compasivo continuaron presentándose ante ANMAT con un informe que incluía la justificación del riesgo/beneficio firmado por el médico tratante avalando, junto al comité de ética. No obstante, en Argentina, las demoras para iniciar el tratamiento se produjeron por la negativa de los financiadores a cubrirlo, lo que derivó en acciones de amparo para lograr su cobertura. Los jueces generalmente fallaron a favor del afiliado dado que entendieron que “en conflictos de esta naturaleza corresponde priorizar lo que el médico tratante evalúa con relación a la confiabilidad de lo que indica a fin de optimizar la calidad de vida de quien ha depositado su confianza” (Poder Judicial de Rio Negro, 2019).

3. Universidades

Quienes padecen enfermedades huérfanas soportan un problema adicional: encontrar tratamientos para frenar la progresión de ésta. Por lo general, esta demanda se vuelve poco atractiva para el mercado farmacéutico que sopesa inversión versus ganancias obtenidas en una pequeña población.

Es conveniente entonces destinar fondos para incentivar proyectos de investigación básica, aplicada, de transferencia o de innovación tecnológica dedicados a generar nuevos conocimientos y traducir estos hallazgos en aplicaciones terapéuticas para la enfermedad.

Como se apreciará a continuación, fue a partir de un proyecto de investigación universitario que se descubrió la molécula predecesora que llevó al diseño y desarrollo el nusinersen.

En la década de los años '70, el Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL)- privado sin fines de lucro- el equipo liderado por el profesor Krainer descubrió cómo las células editan y corrigen el empalme de los genes que codifican proteínas, al introducir en ellas fragmentos de ARN químicamente modificados- denominados oligonucleótidos antisentido (OA)³ (Cold Spring Harbor, 2016).

Los investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts (UMass) utilizaron éste conocimiento para diseñar una molécula que podía revertir la modificación genómica causada por AME. Ravindra Singh, Natalia Singh, Nirmal Singh y Elliot Androphy evaluaron alrededor de 200 posibles objetivos farmacológicos hasta que lograron aislar la secuencia exacta del código genético que evita que el gen de respaldo produzca más proteína.

Posteriormente la invención fue patentada en Estados Unidos como ISSN-1 (Singh et al, 2010) y luego vendida por la UMass a la empresa de biotecnología Isis Pharmaceuticals. El patentamiento de sus hallazgos “le otorga a la universidad y los investigadores la posibilidad de buscar una compensación por el tiempo y los recursos invertidos” (Secretaría de Ciencia y Técnica/UBA, 2021). En el caso de la UMass y los investigadores la retribución económica corresponde al 2% de las ventas netas en Estados Unidos (Saltzman y Weisman, 2017).

4. Laboratorios farmacéuticos

Los medicamentos destinados a enfermedades huérfanas son los mayores impulsores de la rentabilidad en la industria farmacéutica pues la prescripción de un solo medicamento especializado genera grandes ingresos. Los fabricantes de estos fármacos esgrimen a su favor que este precio se relaciona con el proceso de extracción de material genético, la etapa más costosa, la cual requiere de tecnología de avanzada e ingeniería genética.

4.1 Consideraciones generales de la Investigación y Desarrollo (I+D)

El último informe emitido por la Fundación WEBER en 2021 da cuenta que el desarrollo de las nuevas moléculas implica una inversión arriesgada, donde

³ Secuencia corta de ADN- precursores con propiedades farmacológicas notables para reducir los niveles de expresión de proteínas asociadas al desarrollo de la enfermedad. Antisense molecules: A new class of drugs. Potaczek D. 2012.

se realiza un importante desembolso monetario para su investigación y desarrollo sin garantías de que éstas sean luego aprobadas. Sólo 1 de cada 10.000 compuestos llegan, por diferentes causas, finalmente al mercado (Fundación Weber, 2021).

El descubrimiento de un nuevo fármaco (ver Fig. 1) comienza en el laboratorio donde los investigadores identifican la diana específica (el origen de una patología). Aquí pueden surgir los primeros obstáculos: a veces la molécula o la diana no son los adecuados por lo cual el diseño no continuará su desarrollo. De tener éxito, pasa a la siguiente fase: la preclínica, donde se ensaya el producto en organismos vivos a través de estudios farmacológicos y toxicológicos.

Figura 1. Horizonte temporal desde la investigación del fármaco al acceso al paciente

Investigación		Desarrollo					
Descubrimiento entidad molecular	Fase preclínica	Ensayos clínicos			Revisión (*)	Producción	Farmaco vigilancia
5000 - 10000 compuestos	250 compuestos	5 compuestos				Comercialización del medicamento	
		Fase I	Fase II	Fase III			
4-6 años	1 año	6-7 años				0.5 - 2 años	Continuo
(*) Revisión agencias reguladoras							

Fuente: Farmaindustria, 2020.

Luego pasa a la siguiente etapa de ensayo clínico (EC), que para los pacientes portadores de AME resultan ser la puerta de acceso a un tratamiento innovador. Su participación en estas fases de investigación sucede cuando, confirmado el diagnóstico, se convierten en candidatos al cumplir con los criterios de inclusión (Biogen, s.f.) como por ejemplo: edad, síntomas, progresión de la enfermedad (tipo de AME), rango de capacidad motora (HFMSSE).

Los ECs se desarrollan en cuatro fases donde deben dar respuesta a puntos finales de seguridad y eficacia:

- Fase I: donde se prueba la seguridad del medicamento en un pequeño grupo de voluntarios, tanto sanos como enfermos, a los que se les administra una dosis muy baja del medicamento,

- Fase II: establece la relación dosis-respuesta y amplía los datos de seguridad obtenidos en la fase anterior,
- Fase III: emplea a un número mayor de sujetos, se prueba la efectividad del novel producto contra un grupo tratado con un medicamento o tratamiento de control para confirmar los resultados de las dos primeras fases, y la
- Fase IV: analiza el comportamiento del nuevo medicamento ya en el mercado, pudiendo medir resultados a largo plazo.

Luego de obtener resultados favorables en la fase III, el laboratorio solicita su aprobación ante las autoridades regulatorias buscando obtener la aprobación para su comercialización. El tiempo requerido para este proceso aproximadamente sería de 12 y 18 meses (Camacho-Sandoval, 2008).

Por lo general, completada esta etapa, el producto se favorece de la exclusividad de comercialización lo que se conoce como patente, periodo de beneficios económicos durante 10 años para medicamentos de uso en adultos y de 12 para los pediátricos (Fundación Weber, 2021).

4.2. La historia detrás del I+D del nusinersen

En 2010, el ISS-N1 descubierto por los investigadores de la UMass fue transferido a Ionis Pharmaceuticals (ex Isis Pharmaceuticals) para comenzar a desarrollar los ensayos clínicos de fase I de su prototipo (IONIS-SMN RX o ISIS-SMN RX) (Ottesen, 2017). Junto a CSHL, Ionis ensayó una gran cantidad de OA en modelos de ratones con AME. Finalmente, en el año 2011 comenzaron las pruebas clínicas en pacientes (Cold Spring Harbor, 2016). El laboratorio biotecnológico Biogen comenzó financiando estos ensayos clínicos, para luego de finalizada la fase III, compró a Ionis la licencia por 75 millones de dólares (Taylor, 2016).

5. Reguladores

Con antelación se reseñaron las aprobaciones otorgadas por las entidades gubernamentales, llevadas a cabo en torno a los resultados obtenidos de los ensayos clínicos y la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS). A continuación se brindan detalles referidos a la crónica local.

5.1. Aprobación

La primera solicitud ante ANMAT fue presentada en el año 2016 a través del régimen de medicamentos de uso compasivo⁴ para un paciente de siete meses de edad, hospitalizado y con diagnóstico de AME tipo I. En Argentina, la importación de nusinersen podía realizarse - previa aprobación de ANMAT- bajo el Régimen de Accesibilidad de Excepción a Medicamentos (RAEM)⁵ (Disposición 4.622, 2012). Posteriormente fue registrado “por el plazo de un año, bajo condiciones especiales, para el tratamiento de la AME Tipo I, II, y IIIA (Disposición 2.062, 2019). Se estableció la obligatoriedad de que la firma Biogen Argentina S.R.L presentara ante ANMAT un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad y sus resultados y se incorporó al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

5.2. Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)

La ETS es un instrumento de apoyo a la hora de tomar decisiones de cobertura en base a la seguridad, eficacia, eficiencia, costo/beneficio, entre otras, sobre todo cuando se trata de terapias innovadoras a ser financiada por los sistemas de salud públicos y privados.

En el periodo de estudio de esta problemática nuestro país contaba para realizar estas evaluaciones con el Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria (PETS) de ANMAT y CONETEC. Por su parte, el PETS en su informe de ETS (ANMAT, 2016), determinó el beneficio adicional que esta tecnología podría otorgar durante el uso compasivo en un paciente AME tipo I. Dictaminó que el “nusinersen constituía tratamiento experimental, destinado al uso compasivo, para pacientes con AME, debiéndose controlar su efectividad durante el tratamiento y la aparición de efectos adversos inmediatos y de largo plazo, antes de decidir una nueva aplicación”. En noviembre del año 2018 CONETEC “no recomendó la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país, excepto para el caso de pacientes con AME tipo I y II” siempre y cuando “el precio se redujera lo suficiente como para garantizar la sustentabilidad del resto de prestaciones esenciales a todos los beneficiarios del sistema de salud argentino”.

⁴ Uso compasivo: La Disposición 840/1995 reglamenta las condiciones de excepción para la prescripción individual y/o importación de drogas no comercializadas en el país, fundamentada en razones médicas debidamente justificadas.

⁵ Mediante la Disposición 4622/ 2012 ANMAT inscribe a los medicamentos que no se encuentran en el mercado local, pero cuentan con aprobación en país de alta vigilancia, destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades poco frecuentes o enfermedades serias.

En el año 2019, la Secretaría de Gobierno de Salud (SGS) dependiente del ex Ministerio de Salud y Desarrollo Social firma el Acuerdo Marco con la filial argentina del laboratorio productor (SGS, 2019) a efectos de “generar acciones para facilitar el acceso al nusinersen a través de una reducción sustancial del precio de venta, para que los agentes de seguro de salud puedan adquirirlo a un precio que no altere el financiamiento del sistema sanitario”. Sin embargo, el valor oficialmente acordado en dicha oportunidad no trascendió.

Paralelamente se generó un consenso para el tratamiento de la AME y se creó la Comisión Nacional para Pacientes con Atrofia Muscular Espinal (Resolución 240/19), con el objetivo de determinar y controlar la aplicación de las pautas para la cobertura (Resolución 3.041, 2019). También se estableció que la SGS, ANMAT y CONETEC revisarían anualmente los presupuestos y las condiciones de la cobertura. Hasta el momento no se ha revelado información sobre los resultados obtenidos de tales controles.

6. Financiadores

Las enfermedades catastróficas- caracterizadas por requerir de tratamientos de alto costo, innovadores (biotecnológicos) y específicamente diseñados para una patología considerada rara- provocan serios problemas de acceso y comprometen la sostenibilidad del sistema de salud. Según Tobar las enfermedades catastróficas son las “epidemias del progreso” y argumenta que “estas enfermedades ponen en riesgo la viabilidad financiera del sistema en su conjunto, porque pocas patologías que afectan a pocos pacientes se llevan una proporción cada vez mayor de los presupuestos institucionales para financiar prestaciones médicas”.

Tal situación se reflejó en Argentina, donde la ex SGS intervino “para reducir las inequidades que atentan contra la salud de la población” (Resolución 1.452, 2019) optimizando el acceso y la cobertura de los beneficiarios del Sistema Nacional del Seguro de Salud. Por tal motivo, actualizó la lista de medicamentos esenciales- e incorporó la nusinersen para pacientes con AME tipo I, II y IIIA, pese a las recomendaciones indicadas por el PETS y CONETEC – con cobertura del 100% a cargo del Agente del Seguro de Salud y Entidades de Medicina Prepaga. A partir del año 2020, el actual Ministerio de Salud de la Nación derogó esta medida aunque dispuso que “los agentes de seguros de salud deben continuar brindando la cobertura de los tratamientos ya iniciados en pacientes con AME I, II y IIIA”.

A efectos de comprender el impacto de la medida, se realiza en primer lugar la caracterización del sistema sanitario argentino.

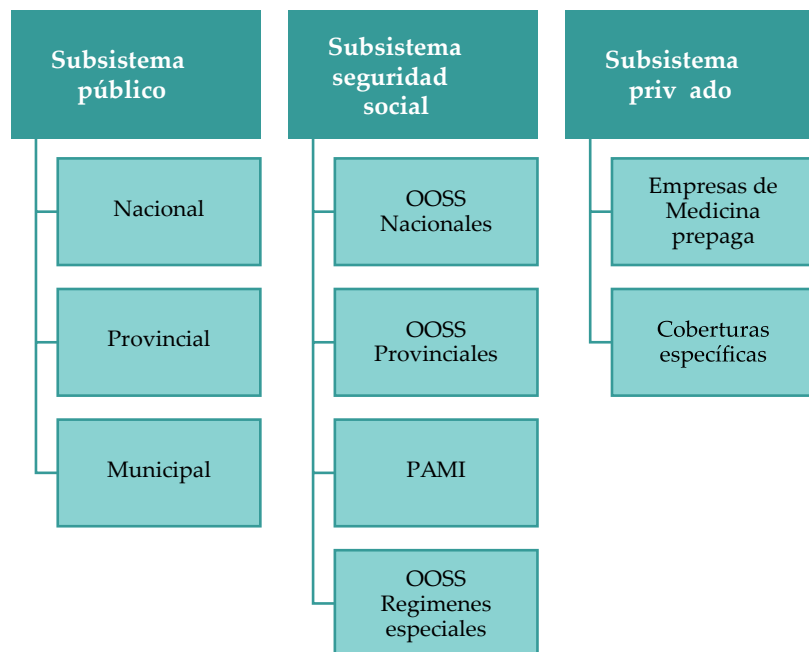
6.1. Organización del sistema de salud argentino

Como se verá, éste presenta una estructura mixta, descentralizada, fragmentada, donde la prestación de los servicios de salud se proporciona a través de tres subsistemas (Fig. 2): público, seguridad social y privado. Cada uno de ellos gestiona sus actividades, provee los servicios, los financia y cubre de forma diferente, totalmente fragmentada. Los recursos monetarios provienen de los aportes que realiza la población a partir del pago de sus impuestos, aportes, pago parcial por uso (copagos), cuotas, reintegros, etc.

Casi 20 millones de argentinos tienen cobertura exclusivamente pública, y los 29 millones restantes poseen cobertura formal (Bielsa et al, 2022).

“El PBI que gasta Argentina en salud es muy alto en términos regionales. Se calcula que hoy está más cerca del 10%. Es un número muy alto, pero paradójicamente una buena parte del gasto en salud en la Argentina es privado, no es gasto público” (Bielsa et al, 2022).

Figura 2. Regímenes de coberturas



Fuente: Bielsa et al, 2022.

A nivel público, quien financia y provee servicios de manera universal y gratuita es el Estado, con recursos que provienen de los impuestos, fijados anualmente en cada jurisdicción. El Ministerio de Salud de la Nación imparte los lineamientos a las 24 provincias y cada una de ellas toma sus propias decisiones reguladoras (Goldman, s.f.) Los prestadores de este nivel corresponden a las instituciones que brindan servicios de salud: hospitales públicos, los centros de salud y los médicos de cabecera.

Por su parte, los trabajadores y su grupo familiar están bajo la órbita de la Seguridad Social- con filiación obligatoria- en las obras sociales (OOSS) nacionales (OOSN) y provinciales (OOSP), financiadas con los aportes de los trabajadores y sus empleadores. De tal aporte el 15%- 20% se destina al Fondo Solidario de Redistribución (FSR) (Ley N° 23.660, 1989).

Según los datos compartidos en la III Pre-conferencia regional de Health Systems Global Cono Sur, Contexto e intersectorialidad en el análisis del sistema de salud 9 de marzo de 2022 la distribución sería la siguiente (ver Fig. 3):

Figura 3. Aportes y contribuciones según régimen aplicable (2022)

Tipo de caso	Inequidad por lo expresamente establecido por la norma
Normativa	Ley 23.660/88; Ley 24.977/98; Ley 19.032/71; Ley 24.741/96; Dec. 2284/91; Res. Conj. ANSES 138/94 y DGI 9/94.
Categoría de Normativa Principal	Obras Sociales y Seguro de Salud

Distintas normativas determinan distintos niveles de aportes y contribuciones para el sostenimiento de su obra social

Nombre	Ley	Aporte de los trabajadores	Contribución del empleador	Total	Cantidad de beneficiarios
OSN	Ley 23.660	3,0%	6,0%	9,0%	14.926.874
PAMI	Ley 19.032	Aportes de trabajadores activos y pasivos, más aportes del Tesoro			5.062.914
OS Universitarias	Ley 24.741	3,0%	6,0%	9,0%	300.000
IOSFA	DNU 637/2013	6,0%	8,0%	14,0%	600.000
O.S.P. Buenos Aires (IOMA)	Ley 6.892/87	4,5%	4,5%	9,0%	1.949.370
O.S.P. San Juan (DOS)	Ley 4.680/79	3,0%	3,5%	9,5%	135.302

Fuente: Bielsa et al, 2022.

En resumen, el número de afiliados se reparte mayoritariamente entre las OOSN (≈15 millones) y las OOSP (≈5 millones). El Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI) brinda servicios a la tercera edad y las personas con discapacidad. Su financiamiento proviene de los aportes de los trabajadores en actividad, el aporte de los jubilados, y las contribuciones del tesoro nacional.

Por último, la cobertura de salud a través del sector privado incluye a las empresas de medicina prepaga y las coberturas específicas con planes de cobertura parcial. Las prepagas son financiadas por las primas voluntarias de casi 6,5 millones de personas de ingresos medios y altos.

Superintendencia Servicio de Salud (SSSalud)

Para los pacientes con AME y sus familias costear el nusinersen de su bolsillo resulta imposible por lo que, la intervención del Estado es vital. En Argentina existe el PMO donde se establecen las prestaciones básicas esenciales que deben estar cubiertas (Superintendencia de Servicios de Salud-SSSalud, s.f.). Este programa se aplica a “los casi 300 planes de seguridad social (obras sociales) y aseguradores privados (prepagas) distintos a nivel nacional, pero no a las 24 obras sociales provinciales y un grupo adicional de los fondos de seguros no regulados (Oficina de Presupuesto del Congreso-OPC, 2021).

La autoridad de aplicación es la SSSALUD, que para asegurar el derecho a recibir las prestaciones que están aprobadas en la legislación vigente, regula y controla a las Obras Sociales Nacionales y Entidades de Medicina Prepaga para garantizar los derechos de los usuarios a las prestaciones de salud. La Resolución 1048/2014 (Resolución 1.048, 2014) establece que la SSSalud tiene como objetivo:

Implementar, reglamentar y administrar los recursos provenientes del Fondo Solidario de Redistribución (FSR), dirigiendo todo su accionar al fortalecimiento cabal de la atención de la salud de los beneficiarios del Sistema Nacional del Seguro de Salud, destinando todos los recursos disponibles para la cobertura de subsidios por reintegros por prestaciones de alto impacto económico y que demanden una cobertura prolongada en el tiempo, a fin de asegurar el otorgamiento de prestaciones de salud igualitarias, garantizando a los beneficiarios la obtención del mismo tipo y nivel de prestaciones. (SSSalud, s.f.)

El Poder Ejecutivo Nacional, a través del Decreto 53/98-PEN, creó dentro de la SSSalud la Administración de Programas Especiales (APE) con el objetivo de: “asegurar... la atención de enfermedades de baja incidencia y alto impacto económico, administrando en forma equitativa y justa los fondos provenientes del aporte solidario de las OOSP” (Resolución 1.200, 2012). En este sentido,

Martínez y Timor (Martínez y Timor, 2014) destacan que “en la práctica, se destinaba menos de la mitad de sus recursos para este fin. Los fondos se asignaban con mecanismos poco transparentes: no eran concedidos a todas las obras sociales ni distribuidos de forma equitativa”.

En el año 2012, el Sistema Único de Reintegros (SUR) reemplazó al APE (Resolución 1.200, 2012), para mejorar el acceso de los beneficiarios “a tratamientos adecuados que eleven la esperanza y calidad de vida” y “otorgar apoyo financiero a las OOSN que cuenten con beneficiarios con enfermedades catastróficas”. A posteriori la SSSALUD creó el procedimiento de autorización de reintegros del SISTEMA DE TUTELAJE DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS EMERGENTES, estableciendo los casos en los que el FSR reintegrar las prácticas y medicamentos considerados como tales.

6.2. Nusinersen vs Agentes del Seguro de Salud

Antes del anuncio oficial que garantizó el tratamiento para los tipos más frecuentes de AME, los agentes argumentaban que al no estar contenido dentro del PMO no estaban obligados a cubrirlo. “No pueden ser obligados a cubrir una prestación que el Estado –a través de los poderes que tienen facultades para hacerlo (Poder Legislativo Nacional y Poder Ejecutivo Nacional)- no ha puesto a su cargo” (Poder Judicial de Río Negro, 2019). Para los agentes, que los jueces obliguen a dar cobertura por un medicamento que no está dentro del PMO termina convirtiendo al sistema “en el Gobierno de los Jueces, que imponen obligaciones no previstas en las normas” (Poder Judicial de Río Negro, 2019).

A posterior de su incorporación en el PMO “se originaron reclamos por incumplimiento -tanto desde las empresas de medicina prepaga, las obras sociales y el propio Estado- por omisión o desconocimiento del marco normativo” (Aizenberg, 2019). En palabras de Sonia Tarragona, haber incluido el medicamento en el PMO “fue disfrazar de acceso lo que no fue, porque con el costo que tiene, las familias tenían que hacer juicio, los jueces concedían el amparo y las obras sociales no lo podían pagar” (TELAM, 2020). Éstas argumentaban a su favor que “el elevado [precio] del nusinersen implicaría la quiebra de la entidad, así como la desatención de sus restantes afiliados” (Corte Suprema de Justicia de la Nación, 2021).

También se presentaron casos, donde “al no existir garantías de cumplimiento de las prestaciones por parte de los agentes demandados, se fija la responsabilidad subsidiaria del Estado a fin de proteger el derecho la salud conforme lo establecido en el art.75 inc.22 de la Constitución Nacional (Bürgin Drago, 2013).

Como una medida para frenar la presentación de amparos, en el año 2020 la

SSSalud autorizó a los agentes del seguro de salud a solicitar el reintegro de las erogaciones que hubieran efectuado para la compra, incluyendo el reintegro de las prestaciones brindadas en los treinta y seis meses anteriores a su entrada en vigencia.

7. Mercado

Para interpretar el poder que el mercado tiene se deben entender dos conceptos clave: oferta y demanda. En términos de Paul Rodríguez (Rodríguez, s.f.) la demanda corresponde a “la cantidad de medicamentos que quieren comprar los demandantes de un mercado concreto, a un precio determinado”; “el demandante puede ser el paciente, el médico, un hospital, una aseguradora, o una entidad gubernamental, entre otros”. Por lo general, cuanto más alto sea el precio, menos demandantes habrá de un medicamento, excepto que estos productos sean considerados esenciales. En este caso el comportamiento de la demanda se denomina inelástico, es decir que se vuelve poco sensible al precio; el demandante pagaría cualquier cantidad para obtenerlos. “La demanda inelástica deja al consumidor en una situación de gran vulnerabilidad, pues sea cual sea su precio, el paciente -que necesita de esa medicación- no puede dejar de demandarla” (Tobar y Sánchez, 2014).

Por otra parte, la oferta entendida como la cantidad de bienes que están dispuestos los laboratorios farmacéuticos y la cadena de distribuidores, las farmacias, etc. a intercambiar a un precio dado. Paul Rodríguez explica que “cuanto mayor es el precio, más ofertantes habrá de un producto o estarán dispuestos a ofrecer una mayor cantidad del mismo”. Por tanto, “la sensibilidad de la oferta al precio de un producto dependerá en gran medida de lo fácil que sea hacerlo llegar al mercado; o, dicho en otras palabras, de los costos de producción y de distribución” (Rodríguez, s.f.). Entonces, si en el mercado se encuentra un bajo número de oferentes, la competencia será menor, y estas pocas empresas tendrán concentrado el poder para fijar precios, generalmente altos, y si la oferta es brindada por un solo oferente tal situación propicia el monopolio.

Además, esta situación se beneficia aún más con las patentes. Mediante éstas se establecen los derechos exclusivos de producción y comercialización de un producto.

8. Los tres Poderes

La forma de gobierno establecida por la Constitución argentina es: representativa, republicana y federal. Ser republicana, implica que se basa en la división, control y equilibrio entre los 3 Poderes:

o El Poder Legislativo: que hace las leyes.

o El Poder Ejecutivo: que ejecuta las leyes.

o El Poder Judicial: que interpreta las leyes y las hace cumplir a través de sus sentencias (Ministerio de Justicia y Derechos Humanos, s.f.).

A continuación se presentan cada uno de ellos, en el orden en que fueron incorporándose a la problemática de acceso.

8.1. Poder Judicial

El derecho a la salud se vincula como uno de los derechos más básicos y fundamentales: el derecho a la vida y la integridad física y espiritual. La Constitución Nacional garantiza la plena vigencia del derecho a la salud, razón por la cual el sistema de salud argentino debería garantizar una adecuada cobertura disponiendo de recursos financieros – la mayoría de las veces escasos- para brindar esa asistencia a una población total de 47.327.407 argentinos (Censo, 2022).

En la práctica, la asistencia sanitaria consiste en intervenciones que concretizan un derecho individual a la salud, financiadas con recursos comunes (Freiberg et al, 2019). Sin embargo, en el caso del nusinersen, la aplicación de este derecho tiene punto de vistas contrapuestos. Al decir de la Dra. Bürgin Drago:

“Por una parte, existen quienes consideran que el derecho a la Salud no habilita a obstaculizar el cumplimiento de la normativa vigente en el país de origen, y a utilizar en forma excesiva la vía judicial pues favorece, en algunos casos, reclamos arbitrarios. Del otro lado se encuentran quienes entienden que se debe privilegiar al paciente, pues toda demanda de prestaciones relacionadas con la Salud no puede ser excesiva, aun cuando esto traiga consecuencias económicas para el sistema”

(Bürgin Drago, 2013).

Cuando un individuo entiende que ese derecho ha sido vulnerado “la efectividad del derecho a la salud se puede alcanzar mediante numerosos procedimientos” entre ellos se encuentra “la adopción de instrumentos jurídicos

concretos” (Cámara Federal de Apelaciones de Córdoba, 2018), derecho garantizado en el artículo 43 de la Constitución:

Toda persona puede interponer acción expedita y rápida de amparo, siempre que no exista otro medio judicial más idóneo, contra todo acto u omisión de autoridades públicas o de particulares, que en forma actual o inminente lesione, restrinja, altere o amenace, con arbitrariedad o ilegalidad manifiesta, derechos y garantías reconocidos por esta Constitución, un tratado o una ley. En el caso, el juez podrá declarar la inconstitucionalidad de la norma en que se funde el acto u omisión lesiva

(Constitución Nacional, 1994).

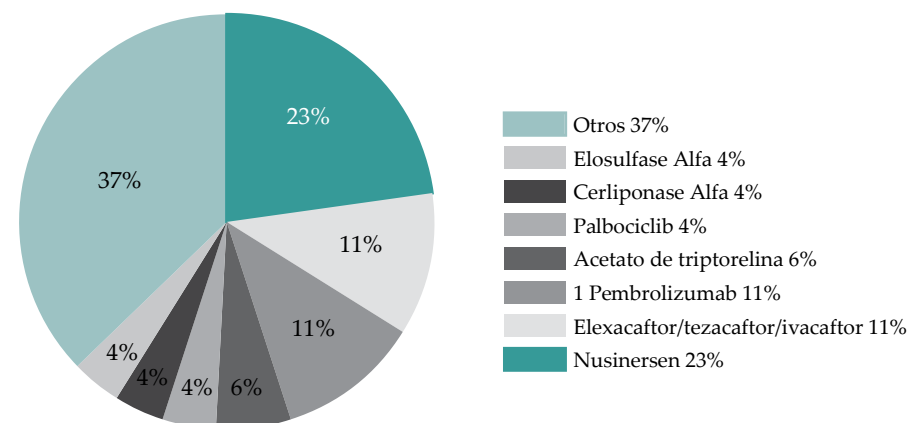
La judicialización

En Argentina, el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes (EPF)⁶ se promueve a través de la Ley N° 26.689, bastión sobre el que se esgrimen los argumentos para obtener una respuesta justa frente a una controversia entre pacientes y las instituciones prestatarias y/o sus financiadores.

La presidenta de la asociación civil CRECIENDO, Inés Castellano, afirmó que “a pesar de contar en el país con normativa amplia y vigente, se originan reclamos por incumplimiento -tanto desde las empresas de medicina prepaga, las obras sociales y el propio Estado-, por omisión o desconocimiento del marco normativo” (Aizenberg, 2019).

La Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio del actual Ministerio de Salud presentó en su Informe sobre registros de amparos, los procedimientos judicializados y su georreferenciación (ver Fig. 4). Las autoridades indicaron que, de las 140 solicitudes de cobertura de Medicamentos Especiales y Alto Precio por vía de amparo, el 23% de ellos correspondía a nusinersen.

Figura 4. Amparos presentados por tipo de medicamento. Primer Trimestre 2021



Fuente: Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio, 2021

Por otra parte, Escati Peñaloza -representante de Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF)- en su presentación en el último Coloquio de Bioética (Fundación Femeba, 2021) informó que el 84% de los amparos fueron por intervenciones incluidas en el PMO, que no fueron otorgadas. Agregó que FADEPOF, desde 2017 al 2020 brindó 342 consultas legales por incumplimiento de las prestaciones, no solo de alto costo. De ellas, 19 realizaron amparos.

Delimitar el alcance del proceso constitucional, y fijar los alcances de las prestaciones a cubrir conforme el PMO, requiere que los operadores jurídicos deban extremar los recaudos para proteger el derecho a la salud e impedir el otorgamiento excesivo de resoluciones a favor de los amparistas (Berardo, 2019).

8.2. Poder Legislativo

El Poder Legislativo en la República Argentina ejerce su función legislativa a partir de la deliberación y sanción de leyes que tengan en cuenta el bien común de todos los habitantes, para lo cual pueden también modificar la legislación preexistente (Congreso de la Nación Argentina, s.f.). Este poder es

⁶ Cuya prevalencia en la población, referida a la situación epidemiológica nacional, es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas.

ejercido por el Congreso Nacional y se compone de dos cámaras: la de Diputados y la de Senadores, donde la primera representa directamente al pueblo argentino y la segunda a las provincias y a la Ciudad de Buenos Aires. Se observó que de los proyectos de resolución⁷ solicitados a nivel de Cámara de Diputados, algunos de ellos estuvieron vinculados al nusinersen para:

- “autorizar el ingreso de la droga a nuestro país” (Bianchi, 2017 a),
- “informar sobre diversas cuestiones vinculadas a la administración y provisión de la droga” (Bianchi, 2017 b),
- instar al PEN a instrumentar medidas necesarias ya fueran para “completar el proceso de registro del nusinersen y a garantizar de manera urgente el acceso de todos los pacientes con diagnóstico de AME de los tipos I, II y III a la medicación” (Nazario y Selva, 2018),
- detalles del acuerdo celebrado entre el Ministerio de Salud y Desarrollo Social y el laboratorio productor de la droga (Rach Quiroga et al, 2020).

Además de legislar, el Congreso tiene la función de ejercer el control del Poder Ejecutivo. Desde la Cámara de Senadores se realizaron pedidos de informes al PEN sobre la cobertura con medicamento nusinersen.

8.3. Poder Ejecutivo

Como mencionó Joao Rovira (Rovira, s.f.) un medicamento “es asequible si su costo no representa un obstáculo importante para su adquisición y utilización, ni exige renunciar al consumo de otros bienes esenciales”. Amanda Glassman, completa la idea al afirmar que:

Si lo que se gasta beneficiará enormemente a algunas personas, es excelente para esas pocas personas, pero el costo de oportunidad de ese gasto para el resto de la salud y el acceso de la población es enorme (Glasman et al, 2017).

En este sentido, dos de los responsables máximos de la cartera sanitaria, entre los años 2017 y 2021, se pronunciaron respecto a la problemática de la accesibilidad a los medicamentos del alto precio.

Por una parte, en el X Encuentro de la Red de Evaluación de Tecnologías de las Américas/2018 que tuvo como eje el acceso efectivo y equitativo a los medicamentos, el ex secretario Rubinstein explicó que “cuando las necesidades superan los recursos disponibles, en los sistemas se ponen en juego algunas formas de racionamiento que se manifiesta a través de listas de espera, falta de disponibilidad de servicios o procedimientos engorrosos para autorizar prestaciones” (Rubinstein, 2018). Dicho funcionario también mostro preocupación al mostrar el impacto presupuestario que causaría otorgar la cobertura del nusinersen, al compararlo con el costo del calendario nacional de vacunación para el año 2019 (Aizenberg, 2019).

Por otra parte, el ex Ministro González García manifestó que este tipo de productos “están protegidos por patentes...y son absolutamente imposibles de ser pagados”. Categóricamente afirmó que:

Tienen precios increíbles. Yo digo que es una verdadera extorsión sobre el Estado, porque no hay ningún sistema de financiación que lo pueda pagar. No estoy exagerando. Están atentando contra la posibilidad de que el sistema continúe atendiendo a todos. Lo hace para atender a poquitos y sin ningún criterio de clínica ni médica en muchos casos (Vallejos, 2020).

Respecto a los mecanismos a los que apelan los pacientes ante la falta de respuesta por parte de sus OOSS, agregó:

Yo entiendo que la justicia defiende del derecho individual, pero cuando atenta contra el derecho colectivo hay que trabajar un poco en consonancia y dar al sistema información para que pueda tomar decisiones en base a la evidencia. Este es un tema gravísimo que tenemos que resolver.

(Vallejos, 2020).

A modo de síntesis, la Figura 5 sintetiza algunos de los conceptos más distintivos de la caracterización de los actores frente a la problemática del acceso al nusinersen.

⁷Destinados a la adopción de medidas relativas a la composición u organización interna del cuerpo, las modificaciones del reglamento y, en general, de toda disposición de carácter imperativo que pueda adoptar la Cámara.

Figura 5. Actores involucrados en torno al nusinersen



Fuente: Elaboración propia

Del análisis de sus intereses e influencias sobre otros protagonistas se desprende que el nusinersen provoca un complejo entramado de intereses donde “el que paga, que es el contribuyente a través del Estado, no decide; el consumidor (paciente) no hace frente al costo del servicio; y el que decide (médico) ni paga ni consume” (Gómez, 2015).

Si el problema se contempla desde la información disponible para tomar la decisión de recetarlos se aprecia que son los laboratorios farmacéuticos quienes poseen la información más completa en tiempo y forma. El profesional de la salud solo la recibe de manera acotada y rara vez involucra noción de los precios. La decisión de consumo de un determinado medicamento, su marca y dosificación no es tomada por el consumidor final sino por el médico. Y por último el paciente y sus familiares, en el extremo opuesto, que poseen información escasa o nula (Marveya Márquez, 2019).

Los dilemas y las pujas que surgen en torno a medicamentos que podrían retrasar el progreso de una enfermedad y mejorar la calidad de vida de la población generan “presiones cada vez mayores para utilizar recursos importantes destinados a cubrir esas enfermedades poco frecuentes, con medicamentos de dudosa efectividad y muy alto precio” (Tobar et al, 2014).

Por esto, la compra de medicamentos es un proceso clave a la hora de determinar cuan inteligentemente actúan los gobiernos para realizarla, donde no solo se tratará de reducir los precios sino fundamentalmente, de asegurar el acceso a productos de buena calidad, disponibles a precios asequibles de manera sostenible y en el momento adecuado (Ferrario et al, 2017).

Capítulo 5. Estrategias para la asequibilidad.

A falta de una definición formal, en el contexto de esta tesis se define a las estrategias para la asequibilidad como:

los mecanismos que se utilizan para implementar acciones -planificadas y gestionadas en el marco de las políticas públicas - que promuevan medidas sobre la oferta o la demanda de las tecnologías sanitarias (medicamentos, productos médicos, servicios, etc), con el fin de obtener los mejores precios de compra y por ende, garantizar el acceso a la población.

Uno de los desafíos que enfrentan los sistemas de salud a nivel mundial es la distribución eficiente y equitativa de los recursos -finitos- que demanda la población, por lo que dependerá de cómo se financia y también de lo que se paga por las tecnologías y los servicios asociados a ellas.

En este capítulo se presentan las diferentes estrategias implementadas a nivel internacional que, para maximizar la eficiencia del gasto en salud, hacen foco en la compra y la regulación.

1. Clasificación de las estrategias internacionales

La Dra. Sabine Vogler, quien dirige el centro de Políticas de Precios y Reembolsos de Productos Farmacéuticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), propone la clasificación (Vogler,s.f. a), sintetizada en la Figura 6.

Figura 6. Estrategias de políticas farmacéuticas que intervienen en los precios

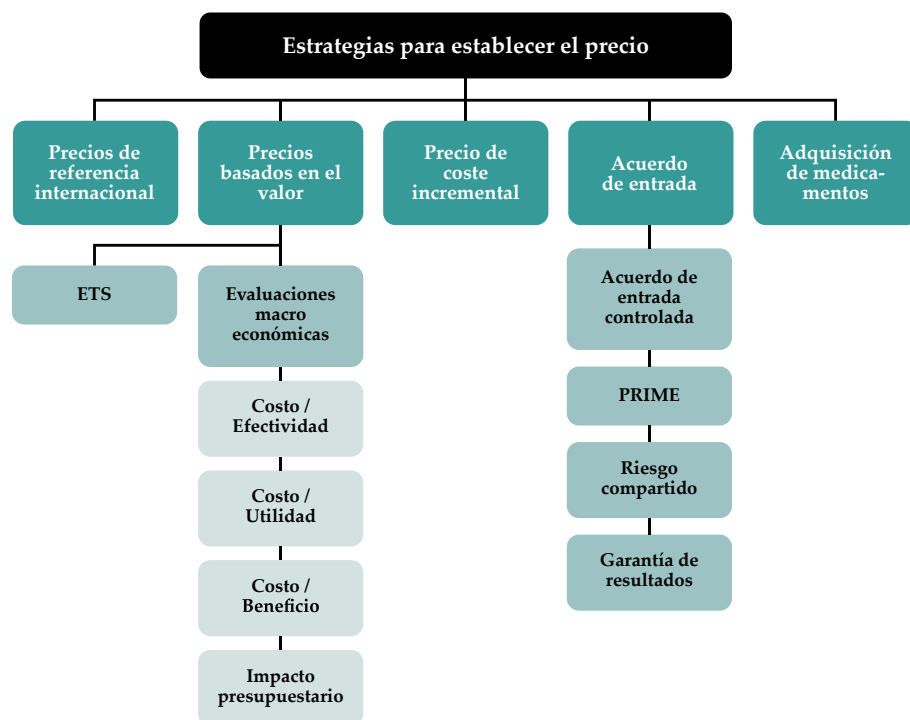


Fuente: Elaboración propia

La primera reúne a las políticas destinadas a establecer el precio de medicamentos. Dentro de ella destaca: el sistema de precios de referencia internacional (SPRI); los precios basados en el valor; los acuerdos de entrada; el precio de coste incremental; las estrategias de adquisición o compra de medicamentos; la negociación conjunta o centralizada; los precios diferenciados; y las políticas de fijación de precios para medicamentos genéricos. La segunda se centra sobre los mecanismos para regular el precio en la cadena de distribución (recargos, por venta al por mayor y en farmacias, junto con impuestos, aranceles y tarifas, y remuneración los agentes de distribución).

Esta tesis se centrará en el análisis del primer grupo de estrategias, específicamente en aquellas que impactan en la oferta (ver Fig. 7), y no así en las enfocadas a regular la demanda-precios de referencia interna, promoción del uso de genéricos y regulación de la prescripción- dado que estas requieren contar con medicamentos que sean destinados a tratar la misma patología para realizar comparaciones.

Figura 7. Estrategias basadas en la oferta



Fuente: Elaboración propia

1.1. Precios de referencia internacional (external reference pricing)

Esta estrategia se utiliza en países de ingresos medios o bajos y es aplicada principalmente en medicamentos que están bajo patentes. Se basa en los precios pagados en otros países para fijar el precio de un medicamento. Para el caso específico del nusinersen, dado el acuerdo firmado con carácter confidencial entre los países y el laboratorio, el alcance de los descuentos generalmente es desconocido.

1.2. Precios basados en el valor (value-based pricing)

Este enfoque propone identificar el valor del fármaco más allá de los costos, partiendo de la base que el precio debiera tener relación con el beneficio que aporta. Por consiguiente, la clave estará en pagar por “valor añadido”, es decir por los beneficios que otorga el nuevo medicamento.

Las evaluaciones económicas son el principal insumo para la selección de aquellos medicamentos con financiación pública pues permiten identificar el valor económico y terapéutico a través de las siguientes herramientas de apoyo (Vogler, s.f. a):

- **EVALUACIONES FARMACOECONÓMICAS:** miden valores en términos monetarios. Los resultados son evaluados a través de indicadores tales como la supervivencia o calidad de vida adicional. Incluye a las evaluaciones de:
 - **COSTO/EFFECTIVIDAD:** comparan dos o más medicamentos que tienen un mismo uso, estableciendo cuánto cuesta una reducción de un mismo resultado: mortalidad, tiempo de internación, complicaciones, aumento de carga viral, entre otras (Tobar F, comunicación personal, 2022).
 - **COSTO/UTILIDAD:** entre varias alternativas se comparan dos o más medicamentos, que pueden tener diferentes fines. Los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias y los efectos sobre la salud se ajustan por la calidad de vida (Zozaya y Alcalá, 2018).
 - **COSTO/BENEFICIO:** los efectos sobre los recursos y la salud se valoran en unidades monetarias (Zozaya y Alcalá, 2018), es decir que se mide la relación en dinero entre el costo del tratamiento y los beneficios económicos cuantificados de su uso (Tobar F, comunicación personal, 2022).
 - **IMPACTO PRESUPUESTARIO:** mide los gastos de un servicio sanitario cuando incorpora una nueva intervención, programa o tratamiento (Ortega Eslava, s.f.).
- **EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA (ETS):** análisis de la evidencia sobre la eficacia, eficiencia y efectividad de las tecnologías utilizadas

en salud pública. Antes de continuar corresponde reconocer las diferencias entre estos términos. Primeramente, la eficacia determinada por el grado en que el medicamento logra el resultado establecido por su fabricante. Eficiencia implica la eficacia, pero con uso mínimo de recursos; lo que requerirá echar mano a las evaluaciones económicas antes citadas (incluyendo la fase de minimización de costos). Por último, la efectividad que por un lado es una medida de eficiencia (la definen como la eficiencia a la luz de la eficacia) pero a la vez es considerada como el resultado final obtenido en condiciones de la vida real. Así, la ecuación de Tugswel dice que efectividad es cobertura x eficacia x eficiencia (Tobar F, comunicación personal, 2022).

1.3. Precio de coste incremental (cost plus pricing)

Aquí el precio se determina a partir de los costos incurridos por la empresa farmacéutica (diseño y desarrollo, marketing, promoción, etc.) al que se le añade un margen de ganancia, un porcentaje fijo específico al costo unitario del producto. Este método de fijación de precios considera únicamente el costo unitario e ignora los precios establecidos por los competidores.

1.4. Acuerdos de entrada (management entry agreements)

Este tipo de estrategia aborda el alto precio de nuevos medicamentos al tiempo que se maneja la incertidumbre en torno a su impacto o desempeño y consiste en “acelerar el proceso” regulatorio permitiendo el ingreso al mercado del novel fármaco, que se formalizan en acuerdos entre la industria farmacéutica y los financiadores públicos. Este mecanismo requiere de información, por tanto implicará el monitoreo de pacientes y la recopilación de los datos del mundo real. Si son rigurosamente gestionados, pueden contribuir a fijar precios razonables, ajustados a la efectividad clínica del medicamento. Dentro de esta clasificación se encuentran:

- Acuerdos de entrada controlada (Managed Entry Agreements), que a su vez, se clasifican en contratos basados en resultados clínicos y financieros. Entre ellos se encuentran la fijación de topes (cantidad de pacientes tratados o dosis utilizadas) y los acuerdos de precios y volumen.
- Programa PRIME (PRIority MEDicines): para el acceso más temprano del paciente a los fármacos innovadores. El programa ofrece apoyo -anticipado y proactivo- a los desarrolladores de innovación que permite la evaluación acelerada de los productos obtenidos.
- Riesgo compartido: transfieren las incertidumbres y responsabilidades posteriores a la aprobación de los financiadores a los fabricantes. Son acuerdos de garantía de devolución: si el paciente no responde, se suspende el tratamiento

y el laboratorio devuelve el dinero. Éstos evitan que el financiador pague de más si el nuevo medicamento no genera resultados terapéuticos, por esta razón resultará clave contar con sistema de información para seguimiento clínico de cada paciente. En otras palabras, riesgo compartido implica medir riesgos y resultados en cada caso tratado (Tobar F, comunicación personal, 2022).

- Garantía de resultados: esquema «no cure, no pay», si el medicamento no logra curar, aliviar o reducir los síntomas como estaba previsto, el fabricante debe devolver el pago recibido, o parte del mismo. Algunos autores lo incluyen dentro de la modalidad de riesgo compartido.

1.5. Adquisición de medicamentos (procurement strategies)

Constituye un enfoque estratégico, donde a través de procesos de compra- a nivel nacional o supranacional- se establecen normativas que incluyen las políticas, las estructuras y los procedimientos adoptados dentro de cada país o región. Como ejemplo se menciona a las licitaciones conjuntas: estrategias de compra donde el poder de negociación está dado por un grupo de compradores (locales o externos) que se reúnen para mejorar el precio del medicamento.

Dentro de esta categoría también se podrían incluir a los acuerdos de largo alcance (Long Term Agreement) en los que los oferentes acuerdan la provisión a un precio más asequible contra un compromiso de compra de largo plazo (volume guarantee). Este es el mecanismo de adquisición celebrado a través de convenios marco, generalmente ofertado a un precio menor que el precio de mercado, que garantiza al proveedor una demanda estable en el tiempo lo que le permite reducir costos sumergidos y planificar mejor su producción (Tobar F, comunicación personal, 2022).

2. Precios pagados por los países

El hecho de contar con políticas de adquisición favorece la transparencia de los procesos involucrados, sin embargo, esto no ocurre para este medicamento para el cual rigen acuerdos de confidencialidad celebrados entre los gobiernos y el laboratorio farmacéutico. Por tanto, la mayor dificultad se presentó durante la búsqueda de información referida a los precios locales pagados por el nusinersen.

Afortunadamente, la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Colombia hizo pública la base de datos que utilizó para la fijación de precios en su país en el año 2019. En ella se encuentran consignados los precios de los países que resultaron elegibles por cumplir con

sus requisitos: Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Estados Unidos, España, Noruega y Reino Unido.

La Agencia recalca que los precios que en ella figuran son los “que el organismo con poder de decisión local estableció que puede llegar a pagar por este medicamento, pero no el precio final que verdaderamente se pagó o se paga” (Ministerio de Salud y Protección Social, s.f. a).

En este sentido, los precios hallados correspondieron a precios institucionales, precios ofertados por el fabricante, precio disponible para el consumidor, precio de reembolso y precio mayorista. Se pudo constatar que Brasil contaba con precios institucionales, precios ofertados por el fabricante, precio disponible para el consumidor; Canadá con precio del fabricante y de reembolso; Noruega consumidor y mayorista; España precio consumidor; Argentina, EE.UU. y Reino Unido precio institucional y Australia el precio del fabricante. El precio inicial ofertado en Colombia, antes de aplicar la estrategia, se obtuvo del diario El Tiempo (2019).

Frente a esta cantidad de precios la agencia estableció los Precios de Referencia Internacional (PRI) de la siguiente manera:

- En cada país de referencia, se obtendrá el promedio simple de los precios, normalizados por unidad mínima de concentración, de los medicamentos del mercado relevante o de un subconjunto del mismo;
- Se ordenarán los promedios así obtenidos de mayor a menor y se eliminarán aquellas observaciones que correspondan a extremos atípicos;
- El percentil veinticinco (25) será el PRI. Este cálculo se hará utilizando precios observados en un mismo nivel de la cadena de suministro y canal (COMISIÓN NACIONAL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS- CNPMDM, 2013).

En la Tabla 3 se resumen los valores que siendo obtenidos en la moneda local del país fueron transformados a valor de peso colombiano (COP) teniendo en cuenta la tasa de cambio aportada por el Banco de la República- Colombia (ver ANEXO I). Luego, a efectos de realizar una comparación de precios unificada en términos de precios internacionales, fueron convertidos a valor dólar teniendo en cuenta el valor establecido por el Banco de la República- Colombia a junio del año 2019.

Tabla 3. PRI consolidados por país de referencia, en COP y en U\$S (año 2019)

PAIS	PRECIO EN COP	PRECIO EN U\$S
ARGENTINA	51.153.438,26	16.368,26
AUSTRALIA	20.494.519,29	6.557,91
BRASIL	20.163.593,57	6.452,02
CANADA	5.020.910,24	1.606,61
COLOMBIA	20.411.787,86	6.531,44
EE.UU.	32.553.698,31	10.416,65
ESPAÑA	21.623.117,58	6.919,04
NORUEGA	23.335.713,24	7.467,04
REINO UNIDO	25.271.841,39	8.086,57

Fuente: Colombia /Ministerio de Salud y Protección Social, s.f. b.

3. Criterios de búsqueda de información de estrategias en torno al nusinersen

El siguiente paso resultó determinar cuál fue la estrategia aplicada por cada uno de los países de la muestra para obtener el precio del nusinersen, proporcionado en la base de datos colombiana.

Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica cuyo principal motor fueron las agencias gubernamentales involucradas en la regulación y evaluación de medicamentos de Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Colombia, EE.UU., España, Noruega y Reino Unido.

También fueron consultadas la base de Medline y las guías metodológicas de evaluación, recomendaciones de organismos reguladores y organizaciones no gubernamentales.

La búsqueda realizada incluyó los siguientes términos mesh:

rare disease; nusinersen; cost analysis; economic evaluation; Health Technology Assessment; reimbursement; financing; external reference pricing; cost plus pricing; value-based pricing procurement strategies; pricing.

Capítulo 6. Análisis de Resultados.

*“La responsabilidad de seleccionar lo que se financia, y lo que no, nos obliga a ser rigurosos técnicamente y a utilizar la mejor evidencia posible”
(Regalia,s.f.).*

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos para cada uno de los nueve países analizados luego de la búsqueda, selección y análisis exhaustivo de la información.

A partir de los datos obtenidos, se procedió a evaluar las políticas públicas implementadas por los países de la muestra para la adquisición del nusinersen, con el objetivo de detectar si dichas decisiones han generado acciones en materia de reducción del precio establecido en un primer momento por el fabricante.

Para ello, el primer paso fue evaluar detenidamente la situación sanitaria de los países que constituyen la muestra de este estudio. Luego se establecieron los campos para caracterizar y comparar: la población a tratar, organización de su sistema de salud y estrategias implementadas para la gestión y tratamiento local de los MAP, haciendo foco en el nusinersen.

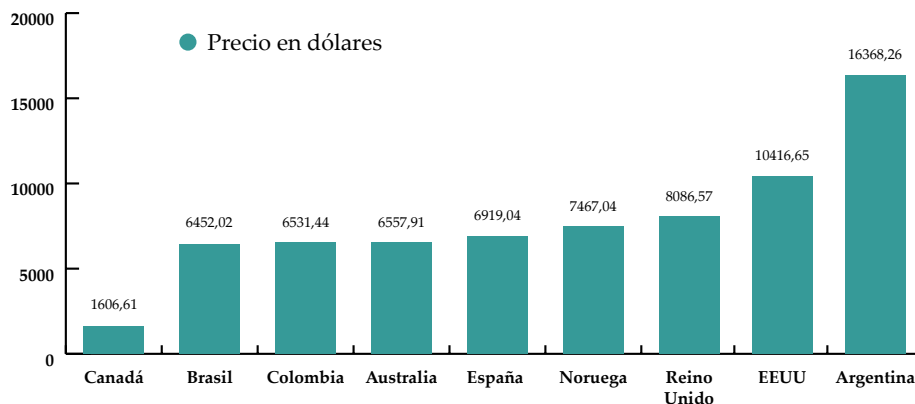
Antes de proseguir con el análisis se introduce la definición de tecnología sanitaria (o simplemente tecnología) ampliamente utilizado por las agencias identificadas. La definición adoptada por la CONETEC (2020) da cuenta que el término se refiere a la “intervención que puede usarse para promover la salud, prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades agudas o crónicas, o para rehabilitación”. Incluye medicamentos, productos médicos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte.

Análisis de situación local en torno al nusinersen

Como paso previo se realizó un análisis general de cada país relevado con el objetivo de conocer de la situación local del nusinersen, cuyos resultados fueron organizados y registrados una vez analizados sus esquemas de financiamiento, estructura institucional y regulación de mercados para poder establecer y clasificar el tipo de estrategia interna utilizada.

Los datos se presentan conforme a los valores crecientes del precio de nusinersen empezando por Canadá que registró el menor precio, finalizando en Argentina que registró el mayor valor (Fig. 8).

Figura 8. Precios pagados por nusinersen, por el pool de países seleccionados (año 2019)



Fuente: Elaboración propia en base a los datos obtenidos de la base de datos del M.S.de Colombia

Los resultados obtenidos luego del análisis se detallaron según el siguiente esquema trazado:

- incidencia/prevalencia de la enfermedad en el país,
- acceso al medicamento, identificando los organismos intervinientes desde la irrupción hasta su comercialización en el mercado,
- población blanco,
- tipo de intervención implementada en cada país (financiamiento),
- referencial de precios de la tecnología,
- evaluación ex post, que incluye monitoreo y evaluación.

1. Canadá

Incidencia/prevalencia: La incidencia anual estimada para AME es de 6 por cada 100.000 nacidos vivos (Together in SMA, 2022). Las encuestas, realizadas

a pacientes con AME y cuidadores, impulsadas por Muscular Dystrophy Canada (MDC), la Organización Canadiense de Enfermedades Raras (CORD) y Cure SMA Canadá revelaron que el 60 % de los pacientes eran AME tipo II (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017).

Acceso: El proceso para adquisición del medicamento se inicia una vez que la agencia Health Canada lo aprueba para su uso. Para el nusinersen, la autorización se produjo en julio de 2017 (Health Canada, 2017). A partir de esta aprobación, es la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) quien determina si los medicamentos serán (o no) elegibles para reembolso público. Luego de realizar evaluaciones de los aspectos clínicos, económicos e incorporar las opiniones de pacientes y médicos, de corresponder, emite informes donde proporciona recomendaciones/consejos de reembolso para los planes públicos a nivel federal, provincial y territorial.

Población blanco: En relación al nusinersen, CADTH concluyó que si bien no era rentable, sí lo era su reembolso, pero bajo ciertas condiciones de pacientes:

- 1) con aval de informe genético confirmando AME 5q,
- 2) presintomáticos con dos o tres copias de SMN2 o que tienen una duración de la enfermedad de menos de seis meses, dos copias de SMN2 y el inicio de los síntomas entre la primera semana después del nacimiento y los siete meses de edad o tienen 12 meses de edad o menor con inicio de síntomas después de los seis meses de edad y nunca logró la capacidad de caminar de forma independiente,
- 3) que no requieren ventilación invasiva permanente.

Financiación: Las recomendaciones de CADTH sobre el reembolso de medicamentos no son vinculantes. Por esta razón, cada programa de medicamentos toma sus propias decisiones, en base al informe de la CADTH, el plan, las prioridades jurisdiccionales y los recursos financieros (CADTH, 2022 a).

Precio: Este país fue el que adquirió el nusinersen al menor precio. Actualmente, nusinersen está disponible como solución de un solo uso en viales de 5 ml (12 mg) a un precio de mercado de \$CAD 118.000 por vial. El costo anual del tratamiento con nusinersen en el primer año es de \$CAD 708.000 y se reduce a \$CAD 354.000 para tratamiento de mantenimiento (3 dosis) en años subsiguientes (CADTH, 2022 b).

Monitoreo y evaluación: Además de la reducción sustancial en el precio, el gobierno solicitó se recopilaran e informaran los resultados obtenidos del uso del nusinersen en el mundo real (RWE). El resultado fue presentado a través del análisis costo-utilidad. Para AME tipo I, fue de \$ 665.570 AVAC; para tipo II, \$2,1 millones por AVAC; y, para tipo III, \$2,9 millones por AVAC. Un nuevo

análisis de CDR informó costos incrementales mucho más altos, estimándose \$ 9,2 millones para AME tipo I y \$24,4 millones para AME tipo II (CADTH COMMON DRUG REVIEW, 2017). Este nuevo análisis sugirió que con una relación costo-utilidad incremental superior a 400.000 dólares, incluso con una reducción del precio del 95%, nusinersen era poco rentable (CADTH COMMON DRUG REVIEW, 2019).

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) del CADTH recomendó que se reembolse nusinersen para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) cuando la duración de la enfermedad fuera menor a 26 semanas (después del nacimiento), con signos y síntomas clínicos consistentes con AME ó antes de los 7 meses de edad (CADTH COMMON DRUG REVIEW, 2017).

2. Brasil

Incidencia/prevalencia: En relación a la incidencia y prevalencia de AME, no se encontraron estudios que den cuenta de estos datos para la población de Brasil (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde CONITEC, 2021a).

Acceso: Brasil posee un Sistema Único de Salud (SUS); su financiamiento proviene de impuestos generales y contribuciones sociales recaudadas por los tres niveles de gobierno (federal, estatal y municipal), cubriendo alrededor de 75% de la población (Montekio et al, 2011). En este país, la incorporación, exclusión o alteración de nuevos medicamentos, productos y procedimientos, así como la constitución o modificación de protocolos clínicos o guías terapéuticas son atribuciones del Ministerio de Salud (MS). Para el cumplimiento de estas atribuciones, el MS es asesorado por la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (CONITEC). Los informes de la Comisión se basan en evidencia científica sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la tecnología, así como en la evaluación económica de los beneficios y costos comparados con tecnologías ya incorporadas. En este tipo de estudios (costo-beneficio) se valoran los efectos clínicos en unidades monetarias (Díaz y Pesci, 2019).

Además, es requisito necesario, que la tecnología sanitaria cuente con el registro emitido por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

El precio es fijado por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED). Particularmente para el caso del nusinersen, en el año 2018, ante la imposibilidad de financiarlo de bolsillo y la ausencia de aprobación regulatoria, los pacientes con AME realizaron demandas legales. Como resultado, unos 90 accedieron vía legal al tratamiento. El desembolso por parte del Estado en dicha oportunidad fue de R\$ 115,9 millones. Cada paciente

representó, en promedio, R\$ 1,3 millones (Secretaria de Saúde do Distrito Federal-SSDF, 2019).

Población blanco: En el año 2019, nusinersen fue reconocido para tratar únicamente a pacientes diagnosticados con AME 5q tipo I, que cumplieran con los criterios de elegibilidad del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT). Actualmente, hay 106 pacientes tratados. Posteriormente, en el año 2021, tras realizar una audiencia pública, el MS decidió incluir a los pacientes AME tipo II al SUS. No se ha incorporado el tratamiento de SMA 5q tipo III, por considerar que aún no existe evidencia suficiente para este grupo de pacientes. En 2021, CONITEC recomendó la inclusión de AME tipo II, con diagnóstico hasta los 18 meses de edad (CONITEC, 2021a).

Financiación: En Brasil, la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos es la responsable de llevar adelante las medidas de regulación económica en el mercado de medicamentos. Es el organismo que establece límites a los precios máximos permitidos para la venta de nuevos medicamentos (RESOLUÇÃO CMED Nº 2, 2004), adopta reglas que fomentan la competencia en el sector, monitorea las ventas y aplica sanciones cuando sus reglas no se cumplen. También es responsable de fijar y controlar la aplicación del descuento mínimo obligatorio para compras públicas (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos CMED, s.f.). La ordenanza SCTIE Nº 24 del 24 de abril de 2019, dispuso que la financiación se llevaría a cabo bajo la modalidad de riesgo compartido (Caetano et al, 2019), donde se acuerda distribuir los riesgos inherentes a la introducción de una innovación entre el financiador -público o privado- y el fabricante, corresponsabilizando a ambas partes de la consecución de los objetivos pactados (ya sea en términos de efectividad, de eficiencia o de impacto presupuestario)(Ortega Eslava et al, 2016). En junio de 2019 se creó el proyecto piloto de acuerdo de riesgo compartido (ARC), para facilitar el acceso al medicamento para los pacientes de AME tipo I (Maia Silva, 2019). Dicho ARC debía ordenar:

- I - la reducción del precio del medicamento;
- II - descripción de la enfermedad y criterios de elegibilidad de los subgrupos de pacientes que se benefician del acuerdo de riesgo compartido;
- III - la definición de criterios de resultados esperados en salud y parámetros de efectividad clínica;
- IV - el número máximo de pacientes por año que recibirán la tecnología financiada por el Ministerio de la Salud, con base en criterios epidemiológicos y/o estimaciones de demanda, con la previsión de que, en caso de exceder ese número, la empresa farmacéutica correrá con el costo del fármaco para los demás pacientes;

V - la definición de los criterios para la interrupción del suministro del medicamento a pacientes que no presenten los resultados de salud esperados, en el horizonte de tiempo definido a priori, de acuerdo con la mejor evidencia científica disponible; y

VI - definición de la frecuencia de evaluación de los parámetros de eficacia clínica, de acuerdo con la mejor evidencia científica disponible. (PORTARIA 1.297 Art 3, 2019).

Sin embargo, la evidencia disponible daría cuenta que, en la práctica, la incorporación no se corresponde a un ARC (Caetano et al, 2019).

Precio: El precio pagado por este país sirvió de referencia para Argentina, según lo informado por el actual Ministerio de Salud en uno de los considerandos de la Resolución 202/2020. Al momento de ser aprobado por ANVISA, cuando el medicamento aún no se comercializaba en el país, su valor era de R\$ 300.428,00 por dosis y el primer año de tratamiento R\$ 1.300.000,00 por paciente (Maia Silva, 2019).

La CMED estipuló el precio tope para el medicamento, el cual fue comprado por la red pública a un precio máximo de R\$ 420 mil por ampolla. Luego de fijar el precio máximo se produjo una reducción del 50% con respecto a 2017 (SSDF, 2019).

En el año 2020, según lo indicado en la Base de Datos de Precios Sanitarios, el precio cobrado por las compras públicas de nusinersen es el mismo precio propuesto para incorporación, o sea, R\$ 159.000 por vial. Brasil no tiene establecido un umbral de costo-efectividad (determine un valor por debajo del cual se pueda justificar la incorporación de una tecnología, en base al uso eficiente de los recursos) (Pinto et al, 2016).

Monitoreo y seguimiento: En los informes CONITEC (CONITEC, 2021b) recomendó que los pacientes fueran seguidos en los centros de referencia establecidos, de acuerdo al protocolo clínico y las guías terapéuticas siguiendo los criterios de inclusión, exclusión e interrupción establecidos. Se solicitó la recolección de datos en un sistema computarizado para la evaluación de la efectividad clínica. También se pactó que CONITEC realizara una reevaluación a los tres años (Caetano et al, 2019).

3. Colombia

Incidencia/prevalencia: No se han reportado estudios realizados en este país para determinar la prevalencia o incidencia local de AME. Un estudio descriptivo, realizado en pacientes atendidos en el Hospital San Vicente en Medellín, da cuenta que el tipo más frecuente tratado en esta institución es AME tipo II,

con el 62% de los casos, seguido del tipo I (24,1%) (Choconta et al, 2019).

Acceso: Existen tres regímenes de regulación de precios de medicamentos: libertad regulada, control directo y libertad vigilada. El precio del nusinersen es regulado por control directo, por el cual la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) establece un precio máximo de venta. Esta comisión es una entidad tripartita conformada por un delegado de la Presidencia de la República de Colombia, el Ministro de Comercio, Industria y Turismo y, el Ministro de Salud y Protección Social. La Secretaría Técnica de la Comisión encuentra a cargo del Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) (Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, 2019).

La Ley Estatutaria en Salud (Ley 1.751, 2017), habilitó al Gobierno colombiano para intervenir en el mercado Farmacéutico Nacional, y garantizar el acceso a los medicamentos a la población. Por otra parte, La Ley 1753 (Ley 1.753, 2017) determinó que el MSPS:

Establece los mecanismos para adelantar negociaciones centralizadas de precios de medicamentos, insumos y dispositivos. Los precios resultantes de las negociaciones centralizadas serán obligatorios para los proveedores y compradores de medicamentos, insumos y dispositivos de servicios de salud y estos no podrán transarlos [sic] por encima de aquellos precios.

Por este motivo, la negociación del precio y la compra centralizada del nusinersen corrió por cuenta del MSPS.

Paralelamente, la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud encargada de gestionar y proteger el adecuado uso de los dineros que soportan la prestación de los servicios de salud, así como de los pagos, giros y transferencias que se debe realizar a los diferentes agentes que intervienen en el mismo sistema (Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud, s.f.).

Población blanco: Para acceder al tratamiento con nusinersen, en Colombia, los pacientes deberán:

- confirmar la delección o mutación homocigótica del gen 5q SMN1, o mutación heterocigota compuesta,
- tener al menos 2 copias del gen SMN2,
- ser casos sintomáticos,
- presentar el inicio de signos clínicos y síntomas antes de los 6 meses de edad,
- presentar la evaluación de la función motora, antes del inicio del

tratamiento mediante escala adecuada para la edad y el tipo de AME, tales como HINE 2 para pacientes de 2 meses a 2 años con AME tipo I; HFMSE para pacientes con AME tipo II o III; CHOP INTEND para pacientes de 4 meses a <4 años con AME tipo I (Choconta et al, 2019).

Financiación: Colombia ha adoptado el sistema de precios de referencia internacional (PRI). Esta práctica, compara el precio de un medicamento en varios países para establecer el precio que el gobierno local va a pagar por él. Habitualmente se aplica a medicamentos bajo patente, financiados por el Estado. (Vogler, s.f. b).

En la Circular 3/2013 (CNPMDM, 2013) establece el régimen de control directo de precios, los requisitos para disponer el precio nacional de referencia, las fuentes de información, la vigencia para los precios máximos, entre otros. El PRI se calcula con el percentil veinticinco (25).

Los requisitos que deben de cumplir los precios para ser considerados referenciales son:

- que los medicamentos sean comercializados internamente,
- disponer de datos de precios pagados, reunir los criterios de integración comercial,
- proximidad geográfica con Colombia,
- similitud en el grado de intervención económica general, pertenencia a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD).

En ningún caso, para los medicamentos bajo el sistema PRI podrán ser comercializados a un precio mayor al de regulación; los precios máximos de venta y los de recobro se encuentran disponibles en la base de datos del Ministerio de Salud (Ministerio de Salud y Protección Social, s.f.b).

Precio: En 2019, antes de la intervención del Estado, su precio promedio en Colombia era de \$COP 346.560.000 (El Tiempo, 2019). A diciembre del año 2021, de acuerdo a lo informado por el MSPS, el precio en el canal de comercialización institucional fue de \$ COP 25.6091.616 pesos colombianos por dosis.

Monitoreo y evaluación: La Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES) establece entre otros requisitos, aquellos para el diagnóstico, reporte, suministro, seguimiento y pago de medicamentos que contengan el principio activo nusinersen. Proporcionar información sobre el seguimiento de la atención integral a pacientes con AME al inicio del tratamiento para evaluar la respuesta a la dosis de carga y en adelante cada 4 meses. La información deberá ser reportada a través del medio que

la ADRES disponga para tal efecto y en el que se logre evidenciar lo siguiente:

- El estado clínico y resultados relacionados con la efectividad y seguridad del medicamento.
- Vigilancia de efectos secundarios o eventos adversos presentados durante el tratamiento asociados al uso de este.
- Datos sobre la aplicación del medicamento respecto de su esquema de aplicación y justificación de reajuste si lo requiere.
- El registro de la ocurrencia de eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento; que se presentó fallo terapéutico o indicación médica de suspensión; que se haya determinado un deterioro en la calidad de vida del paciente.
- La Entidades Promotoras de Salud y las Entidades Obligadas a Compensar, deberán garantizar que se cumplieron los lineamientos del uso adecuado de los medicamentos que contengan el principio activo nusinersen en AME de acuerdo con lo que defina el MSPS (Resolución 3.512, 2020).

4. Australia

Incidencia/prevalencia: En este país, uno de cada 10.000 nacidos vivos se ve afectado por AME, siendo esta enfermedad es la principal causa genética de muerte de bebés menores de dos años. Por otro lado, se estima que una de cada 35 personas en Australia, sin saberlo, porta el gen SMA defectuoso (Department of Health and Aged Care-DHAC, 2020).

Acceso: Nusinersen se registró en la Therapeutic Goods Administration (TGA) para el tratamiento de la AME 5q el 2 de noviembre de 2017. La indicación aprobada incluía el inicio presintomático en pacientes con un diagnóstico genético de delección o mutación de SMN1 (The Pharmaceutical Benefits Scheme-PBS, 2020a).

En 2019, el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) recomendó la incorporación de nusinersen en un programa especial para pacientes con AME tipo I, II o IIIA, ≤ 18 años y con inicio de la enfermedad antes de los 3 años de edad, aclarando que, a pesar de la reducción sustancial de precio, seguía existiendo incertidumbre sobre los efectos a largo plazo. Por ello, recomendaron proseguir con las negociaciones para lograr que sea costo-efectivo (Anónimo, 2019). La función principal del comité es recomendar nuevos medicamentos para su inclusión en el Programa de Beneficios Farmacéuticos

(PBS)⁸, teniendo en cuenta las condiciones médicas para las que el medicamento se registró ante TGA, su eficacia clínica, seguridad y la evaluación económica (rentabilidad) en comparación con otros tratamientos

La cobertura del medicamento fue subsidiada por el PBS, quien elabora la lista de medicamentos recetados a un precio subsidiado por el gobierno. Pueden acceder a estos los pacientes que cumplan los siguientes requisitos: residentes australianos que posean una tarjeta de Medicare vigente; visitantes de países extranjeros con los que Australia tiene un acuerdo recíproco de atención médica y veteranos, viudas y viudos de guerra; dependientes que sean elegibles bajo el Plan de Beneficios Farmacéuticos de Repatriación (RPBS); y para indígenas australianos.

Población blanco: A partir del 1 de diciembre de 2018 el nusinersen fue incluido en el PBS, para el tratamiento de la AME tipo I, II y IIIa en pacientes de 18 años de edad o menores al inicio del tratamiento, que tuvieron inicio de signos y síntomas consistentes con AME antes de los 3 años de edad (PBS, 2018).

Para continuar con el tratamiento, los pacientes deben ser tratados por/en consulta/ o iniciar el tratamiento con un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y manejo de AME y asociado con una clínica neuromuscular de un hospital reconocido en el manejo de AME. Se encuentran 8 hospitales acreditados para ello.

A partir del 1º de diciembre de 2020, siguiendo una recomendación del PBAC, el acceso al medicamento nusinersen se amplió para incluir a niños y bebés diagnosticados genéticamente con los tipos más graves de AME antes de la aparición de los síntomas (presintomáticos). Desde entonces nusinersen está subvencionado por PBS para la AME sintomática y presintomática.

Financiamiento: Como parte de la Política Nacional de Medicamentos, el gobierno australiano proporciona medicamentos recetados subsidiados a través del PBS. Esta política tiene cuatro objetivos:

- Acceso oportuno a los medicamentos que necesitan los australianos, hasta un costo individual y la comunidad pueden permitirse.
- Medicamentos que cumplan con los estándares apropiados de calidad, seguridad y eficacia.

⁸ Los miembros que lo componen son médicos, farmacéuticos, farmacoepidemiólogos, economistas de la salud, representantes de la industria y consumidores que tienen una amplia gama de experiencia relevante en la evaluación del uso de medicamentos. El listado de miembros que actualmente componen el PBAC se encuentra disponible en: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>

- Uso de calidad de los medicamentos.
- Mantener una industria de medicamentos responsable y viable (COMPARE, 2018).

El gobierno australiano paga a las farmacias la dispensa de medicamentos. Para reclamar el subsidio, éstas presentan las recetas de PBS dispensadas las cuales son pagadas por Services Australia (PBS, 2020b).

Todo el mundo tiene que pagar algo por el coste de los medicamentos. A esto se le llama copago, definido como la diferencia entre el costo total de un medicamento y la cantidad que paga el gobierno (Healthdirect Australia, s.f.). Para el caso del nusinersen, el fabricante financiaría la cobertura de aquellos pacientes que no hubieran desarrollado síntomas a la edad de 3 años, mediante el esquema de Acuerdo de Riesgo Compartido (PBS, 2019). Sin embargo, según un estudio publicado recientemente sobre acuerdos de entrada, se destaca que Australia reembolsó nusinersen, a menudo con criterios de inclusión estrictos, sin acuerdos de entrada (Facey et al, 2021).

Precio: En 2018 se estimó que los pacientes, en lugar de pagar \$AU 375.000, pagarían aproximadamente \$AU 40 bajo el esquema PBS. Fuentes periodísticas revelaron que se asignarían más de \$AU 240 millones en el presupuesto federal para incluirlo en el PBS (Scott et al, 2018).

El precio despachado por cantidad máxima (DPMQ⁹) fue de \$AU 110.000, sin el subsidio, el precio minorista del fármaco sería de \$AU 125.000 por inyección. El ex Ministro de Salud, Greg Hunt, declaró que “sin el subsidio, las familias tendrían que pagar \$AU 367.000 por el tratamiento completo anual con nusinersen. Al estar incluido dentro del PBS, los pacientes elegibles australianos pagan alrededor de \$AU 41 o \$AU 6,60 por receta con una tarjeta de concesión” (DHAC, 2020).

Monitoreo y evaluación: no se encontraron datos sobre el monitoreo de pacientes con AME, que fueran tratados con nusinersen.

5. España

Incidencia/prevalencia: se calculaba que, en el año 2019, entre 300 y 400 familias contaban con algún integrante afectado con AME (Brocal, 2019).

⁹ calculado como el Precio Aprobado Ajustado para la farmacia + el margen de beneficio de farmacia aplicable + la tarifa de dispensación aplicable <https://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing/eapd/eapd-faq>

Según lo publicado en un Informe de Posicionamiento Terapéutico (ITP) del Ministerio de Sanidad en el año 2021 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS, 2017), los expertos clínicos estimaron que el número de pacientes oscilaría entre 300 y 350.

Sin embargo, la prevalencia estimada por Kolb y Kissel para AME es de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes, lo que haría que España tuviera una prevalencia estimada de 950 casos (Ministerio de Sanidad, 2022).

Acceso: Cuando un laboratorio considera que su medicamento cumple con los requisitos para ser designado como huérfano en España, previamente tiene que realizar la solicitud al Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Tal designación es concedida por la Comisión Europea (Hernández, 2020). Sin embargo, su categorización no implica la autorización para ser comercializado.

A partir de la autorización de la European Medicines Agency (EMA), comienzan los procesos de internos aprobación, decisión de financiamiento y fijación de precios. Luego la compañía titular del medicamento, presenta una solicitud de precio y reembolso ante la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. La Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, adscrita a la citada Dirección, elabora un informe, el IPT, y un análisis sobre la solicitud presentada por la empresa farmacéutica; así comienza el proceso de financiación (Arganda, 2018).

El IPT del nusinersen (AEMPS, 2017), advirtió la “alta variabilidad” en la respuesta al medicamento y concluyó que “el beneficio clínico significativo solo se ha demostrado en pacientes con una menor evolución de la enfermedad y que no se espera ningún beneficio en pacientes cuya situación clínica sea muy avanzada”. Además, con el fin de sopesar la continuidad del tratamiento y ante la falta de datos sobre la eficacia del medicamento a largo plazo y mejora de la supervivencia, se recomendó “evaluar de manera periódica, para cada paciente, el impacto que el tratamiento tenga sobre la función motora y respiratoria, así como sobre la ganancia funcional”.

Cabe destacar que, aunque no se desarrollaron ensayos clínicos en el país, pacientes españoles accedieron al medicamento al participar en investigaciones conducidas en otros países (Brocal, 2019).

Población blanco: Nusinersen ha sido financiado en el tratamiento de pacientes diagnosticados de AME 5q, excluyéndose los tipos 0, IA y IV, de acuerdo a criterios de inicio, seguimiento y discontinuación establecidos en un protocolo fármacoclínico. Su finalidad fue disponer de criterios de tratamiento homogéneos para todo el SNS, estableciendo los pacientes candidatos al tratamiento (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2018).

El Registro de Pacientes de AME España, perteneciente a la asociación FundAME, incluye al 31 de mayo de 2021, 310 pacientes identificados (Ministerio de Sanidad, 2022).

Financiamiento: Es el Estado el encargado de fijar el precio de financiación de los medicamentos que se incluyen en la prestación pública. La Comisión Interministerial de Precios (CIP)- adscrita al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social- es el órgano colegiado competente en materia fijación del precio industrial máximo de los medicamentos, donde participan representantes de los ministerios de Economía y Empresa; Industria, Comercio y Turismo; y Hacienda. La CIP evalúa los acuerdos relativos a la inclusión o no inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS), dictamina sobre la financiación pública y el precio en cada caso sobre la base de ese informe elaborado por la Subdirección General competente (Farmaindustria, 2019).

La ex directora de Farmacia del Ministerio de Sanidad, Encarnación Cruz, explicó que el tratamiento tendría “una financiación pública de €400.000 el tratamiento, con un techo de gasto sin especificar, y sometido a revaluaciones según datos de vida real que se fueran obteniendo” (Gaceta Médica, 2018). La financiación fue aprobada a partir del 1 de marzo de 2018, pero con limitaciones como excluir los tipos 0, IA y tipo IV de AME. Desde el Ministerio aseguraron que “su financiación será posible gracias a un nuevo modelo para el abordaje del tratamiento de enfermedades ultrararas con elevado impacto económico y sanitario, acordado con las comunidades autónomas en el mes de junio (Diario Enfermero, 2018). Esta modalidad, que ya fue presentada, es la de acuerdo de riesgo compartido.

En febrero de 2018, el Ministerio de Salud celebró un acuerdo con el fabricante de nusinersen. Este fue “un acuerdo de entrada administrada basado en resultados”, donde la mitad de los costos del tratamiento se pagan durante el primer año a medida que el fabricante recopila más datos sobre eficacia y seguridad. No habría pago si el medicamento no resultaba efectivo (Grubert y MORSE Consulting, 2018).

En el año 2018, la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia confirmó el reembolso de nusinersen. Este primer acuerdo incluyó el compromiso del laboratorio a pagar, hasta su finalización, los tratamientos de los pacientes que han participado en los ensayos clínicos y los de los que lo venían recibiendo por uso compasivo. Para el resto (entre 300 y 400, según los cálculos de la Dirección General de Farmacia), se aplicó el protocolo consensuado (Rosa, 2018).

El artículo de Marques (Marques, 2018) concluyó que no hay información que dé cuenta sobre “su impacto presupuestario o el ahorro de costes de la terapia ni datos sobre las distintas primas existentes sobre el precio del comparador

nacional, ni sobre los costes de desarrollo del medicamento en los que ha incurrido el laboratorio”.

Precio: El acuerdo, establecido por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos a principios del año 2021, incluyó la modificación de las condiciones de financiación y precio del nusinersen en la prestación farmacéutica del SNS.

La Comisión acordó:

- Modificar el precio del medicamento citado, motivado por el cambio en las circunstancias económicas, técnicas y sanitarias, y en particular por la superación real del techo de gasto fijado en el momento de la financiación, en cumplimiento de la resolución de financiación.
- Revisión anual de las ventas y de los precios ahora fijados, para asegurar que se encuentran en los parámetros establecidos legalmente, y en caso contrario, proceder a su adecuación mediante la rebaja correspondiente.
- Se mantiene la actual restricción de la financiación en el tratamiento de pacientes diagnosticados de atrofia muscular espinal 5q, excluyéndose los tipos 0, IA y IV, de acuerdo a criterios de inicio, seguimiento y discontinuación establecidos en un protocolo fármaco-clínico y un registro de los pacientes tratados para todo el SNS.
- El seguimiento y control del gasto causado, se realizará mediante el proceso informático SEGUIMED y/o aquel otro del que se disponga. El laboratorio estará obligado a registrarse en dicha aplicación y a comunicar con periodicidad mensual la oportuna información respecto a las ventas realizadas del medicamento al SNS (Ministerio de Sanidad, 2021).

Como resultado se estableció su valor en € 419.328 durante el primer año y €269.360 los siguientes. En cinco años, el tratamiento costaría €1.496.768 por paciente.

Monitoreo: Se estableció el registro de monitorización de la efectividad terapéutica “para conocer la evolución de las variables relacionadas con la función motora (mejoría o mantenimiento) y pulmonar así como también la supervivencia” lo cual implica evitar o retrasar la ventilación asistida permanente (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2018). También se fijaron criterios homogéneos de uso en todo el SNS, para que todas las comunidades tuvieran el protocolo y los registros que los médicos españoles utilizan para evaluar la efectividad del fármaco en la vida real (Diario Enfermero, 2018).

Las recomendaciones del CONSENSO RET-AME evidencia que la implementación del protocolo debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad, la funcionalidad basal y, en el caso de los niños, el tipo de AME y el número

de copias de SMN2 a la hora de establecer los objetivos terapéuticos, las herramientas de medición y el uso de los nuevos tratamientos. La eficacia debe medirse en distintas áreas terapéuticas y, si bien el objetivo general a corto o medio plazo debe ser la mejoría en una o varias de ellas, la estabilización en alguna podría ser también un objetivo terapéutico en aquellos pacientes en los que sería esperable un deterioro funcional según la historia natural. Es más, la estabilización a largo plazo en una enfermedad neurodegenerativa debe considerarse también como una respuesta al tratamiento (Pitarch Castellano et al, 2022).

6. Noruega

Incidencia/prevalencia: En la evaluación rápida (Statens legemiddelverk, 2017) realizada por la Agencia Noruega de Medicamentos (NoMA) los autores informaron que en 2017 había 40 pacientes que eran relevantes para el tratamiento con nusinersen, y que habría alrededor de 7 nuevos casos cada año.

Acceso: Todos los residentes están cubiertos por el Plan Nacional de Seguros (Folketrygden/NIS), administrado por la Administración Noruega de Economía de la Salud (Helseøkonomiforvaltningen/ HELFO) (Statens legemiddelverk, 2016).

La agencia NoMA, subordinada al Ministerio de Salud y Servicios de Atención (Helse Og omsorgs departementet/HOD), está a cargo de la autorización de comercialización, clasificación, vigilancia, fijación de precios, reembolso y suministro de información sobre medicamentos a los prescriptores y al público. Es quien evalúa y decide si un medicamento debe ser financiado con fondos públicos.

En 2013 se puso en marcha el Sistema Nacional de Introducción Gestionada de Nuevas Tecnologías Sanitarias en el Servicio de Especialidades Sanitarias. Como parte central del sistema, el Foro de decisión (Beslutningsforum) tiene la última palabra sobre si se deben aceptar nuevos métodos en el sistema de salud pública (Magelssen et al, 2021). Dicha junta se compone habitualmente por directores de los cuatro fideicomisos regionales de atención de la salud y un representante de los pacientes.

Por otra parte, el Sykehusinnkjøp es la principal agencia de adquisiciones de Noruega, que tiene la responsabilidad estratégica y operativa de compras en el servicio de salud especializado, y por tanto es quien negocia el precio en nombre de las instituciones sanitarias (Sykehusinnkjøp. s.f.).

Población blanco: Hasta el año 2018, el nusinersen era reembolsado cuando el tratamiento era utilizado en niños y jóvenes menores de 18 años, con AME

tipo I y II, argumentando que “el medicamento era demasiado caro y sin un efecto documentado lo suficientemente bueno para los adultos”. Luego las autoridades aceptaron reembolsar el tratamiento en niños AME Tipos I, II Y IIIA hasta 18 años, que cumplieran ciertos criterios adicionales en cuanto a genotipo, edad de inicio y estado ventilatorio, (Magelssen et al, 2021).

Los menores de 18 años que inician el tratamiento son quienes:

- poseen mínimo dos copias del gen SMN2,
- no dependen de ventilación asistida u oxígeno adicional para mantener una SaO₂ > 95 %.

Financiación: La atención médica noruega es, en general, financiada con fondos públicos, los cuales se basan en tres criterios de priorización: utilidad-entendida como el beneficio que aporta a la salud, el uso de recursos y la severidad de la enfermedad (Regjeringen Solberg, 2016).

Para el caso del nusinersen, la evaluación fue realizada por el Foro a fin de “garantizar que el acceso fuera equitativo, incluso geográficamente” y que el tratamiento fuera “medicamento indicado de acuerdo con los criterios para identificar a los no respondedores y evitar que los pacientes se expusieran a un tratamiento invasivo y costoso sin efecto” (Magelssen et al, 2021). El grupo de expertos estuvo constituido por neurólogos infantiles de las cuatro regiones sanitarias de Noruega, un representante del servicio experto nacional en ventilación mecánica a largo plazo y un representante del departamento de anestesiología del Hospital Universitario de Oslo (Magelssen et al, 2021).

Tras la aprobación del nusinersen, en mayo de 2017, por la Agencia Europea de Medicamentos, se iniciaron negociaciones entre el laboratorio productor y la Agencia Noruega de Medicamentos.

Precio: En octubre de 2017, el Beslutningsforum negó la cobertura para el tratamiento de AME con nusinersen, por considerar que el precio era “anti-éticamente alto” (Bordvik, 2018). Tras intensas negociaciones entre la farmacéutica y Sykehusinnkjøp se presentó la contraoferta final; el precio exacto del tratamiento se mantuvo en secreto. Sin embargo, todos los involucrados sabían que el precio de nusinersen era excepcionalmente alto; antes de aplicar el descuento, el año de tratamiento costaba €300.000 por paciente (Magelssen et al, 2021).

El contrato firmado con la empresa establece una cláusula sobre el derecho a nuevas negociaciones de precios, si hay cambios en la situación del mercado.

Cabe destacar que Noruega, Dinamarca e Islandia, trabajan conjuntamente para negociar mejores precios de los productos farmacéuticos de alto precio (ATMP SWEEDEN, 2020).

Monitoreo y evaluación: En el Hospital Universitario de Oslo, donde se iniciaron todos los tratamientos, se evalúan los pacientes tratados con nusinersen al menos una vez al año (Magelssen et al, 2021).

Para ello se establecieron las siguientes condiciones:

- Independientemente de la respuesta al tratamiento se evalúa la continuación del tratamiento de cada paciente individual al menos una vez al año, es decir, al menos en relación con cada tercera inyección después de que se haya completado la fase inicial de tres inyecciones.
- Deben utilizarse criterios de inicio y finalización para evaluar a los pacientes al inicio de cualquier tratamiento y en el curso posterior.
- Un grupo nacional de especialistas, compuesto por representantes de todos los hospitales regionales, entre otras cosas, evaluará a los pacientes individuales según los criterios de inicio/finalización.
- Se establece el registro de calidad médica en el que deben inscribirse todos los pacientes tratados con nusinersen.
- El esquema debe ser evaluado con base en los datos del registro de calidad médica antes de una nueva negociación. De ser posible, las negociaciones deben llevarse a cabo en conjunto con otros países, y se debe asegurar un precio igual o inferior al precio y precios vigentes en los países correspondientes (Bordvik, 2018).

Al año 2021, 66 pacientes habían recibido tratamiento, en los primeros 25 meses luego del dictamen del grupo nacional de expertos.

7. Reino Unido

Incidencia/prevalencia: Se estimaba que al año 2018, en este país entre 1200 y 2500 niños y adultos vivían con AME (National Institute for Health and Care Excellence-NICE, 2018).

Acceso: En enero de 2018, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)- encargado de recomendar la inclusión, o no, de los nuevos medicamentos en su sistema sanitario al National Health Service (NHS)- comenzó a evaluar nusinersen como si se tratara de una Tecnología estandar (STA). Dicho proceso no está diseñado para evaluar enfermedades raras, por lo cual el laboratorio productor sostuvo que el nusinersen, debería ser reclasificado como Tecnologías altamente especializadas (HST) (Spinal News International, 2018). Este proceso, que se introdujo en 2013, consiste en evaluar medicamentos para enfermedades raras, y tener en cuenta las dificultades de diseñar y realizar ensayos clínicos en poblaciones de pacientes pequeñas que, sin duda,

darán lugar a mayores incertidumbres en las estimaciones de rentabilidad de lo que sería aceptable en el proceso estándar. Para ello, se considera la naturaleza de la afección, impacto de la tecnología, costo para el NHS/Servicios personales, relación calidad-precio, impacto más allá de los beneficios directos para la salud, impacto en los servicios especializados. Incluye un umbral de disposición a pagar diferente, según lo establezca el Comité de evaluación especializado (Whittal et al, 2021).

El Reino Unido fue de los primeros países en instaurar la revisión de la evidencia clínica y la evaluación económica como instrumento principal para introducir innovaciones farmacéuticas en su sistema sanitario. Los datos más recientes sugieren que casi el 50 % de los medicamentos para enfermedades raras reciben reembolso y, en promedio, se necesitan dos años desde la autorización de comercialización hasta el acceso (Spinal News International, 2018).

Por otro lado, si un medicamento muestra un potencial prometedor pero existen lagunas en la evidencia clínica, NICE puede recomendar su acceso al NHS por tiempo limitado como parte de un Acuerdo de Acceso Administrado (MAA). Dichos acuerdos permiten que un medicamento esté disponible por un período de tiempo limitado a un precio con descuento, lo cual garantiza el acceso de los pacientes al fármaco mientras se recopilan más pruebas sobre su eficacia en el mundo real. Así las incertidumbres identificadas por el comité de evaluación independiente de NICE en su evaluación original van siendo disipadas. El MAA también está diseñado para abordar el riesgo financiero y los desafíos para la implementación en el NHS (NICE, 2021).

Entre los años 2021 y 2022, se han ido acordando variaciones sobre los MAA que amplían los criterios de elegibilidad del tratamiento.

Población blanco: Nusinersen fue recomendado como una opción para tratar la atrofia muscular espinal (AME) 5q pacientes con AME de inicio temprano (tipo I), inicio tardío (tipos II y III) y pacientes presintomáticos (pacientes genéticamente destinados a desarrollar AME).

Financiación: El MAA fue celebrado el 24 de julio de 2019, entre NHS England e NHS Improvement con el fabricante, lo que permitió, en primer lugar, a los pacientes acceder al tratamiento con nusinersen. En segundo lugar, y al mismo tiempo, recopilar datos sobre su impacto en grupos donde se requería evidencia adicional. El MAA de nusinersen tiene una duración de cinco años (SMA UK, s.f.).

Precio: En junio de 2018, el precio de lista era de £75.000 por vial, sin IVA. El comité estimó que la rentabilidad del nusinersen oscilaba entre £400.000 a 600.000 por AVAC. Incluso con una reducción de precio confidencial propuesta, el costo de nusinersen era demasiado alto para que sea considerado rentable (NICE, 2018).

El NHS firmó con el fabricante un acuerdo comercial con un descuento confidencial.

Monitoreo: Como se mencionó con antelación el NHS recoge los resultados de salud de los pacientes antes y después de recibir intervenciones específicas, con el objetivo de comparar el rendimiento de la tecnología y ajustar el reembolso en base a este. La recopilación de datos del tratamiento con nusinersen fue establecida por un mínimo de tres años (NICE, 2019).

Hacia el final del período del acuerdo, que vence el 23 de julio de 2024, el laboratorio productor debe presentar los resultados ante NICE.

Los datos recopilados serán evaluados considerando tanto la rentabilidad clínica como la rentabilidad del fármaco, para luego tomar la decisión sobre si el NHS debe continuar financiando nusinersen (SMA UK, s.f.).

8. Estados Unidos

Incidencia/prevalencia: Para el año 2017, se estimaba que la prevalencia del genotipo de AME al nacer oscilaba entre 8,5 y 10,3 por 100.000 nacidos vivos, con una estimación de rango medio de 9,4/100.000 (Lally et al, 2017). Cleveland Clinic indicó que aproximadamente entre 10.000 y 25.000 niños y adultos viven con AME en los Estados Unidos, afectando a 1 de cada 6.000 a 10.000 niños (Cleveland Clinic, s.f.).

Acceso: Este es el único país de la OCDE que carece de un sistema de cobertura sanitaria universal; cuenta con un complejo entramado de relaciones entre pacientes, pagadores y proveedores de la asistencia sanitaria (Zozaya et al, 2017).

Su sistema de salud pública es voluntario, complejo y desarticulado, comprende varias entidades públicas y privadas, diseñadas para tratar de asegurar la salud de la ciudadanía. Todos estos sistemas pueden incluir, o no, el subsidio de medicamentos (Stahl, 2009). El seguro sanitario público, financiado a través de impuestos, se limita a unos pocos programas, entre los que destacan Medicaid y Medicare (Zozaya et al, 2017) los que actúan como aseguradoras de salud, encargadas de los reembolsos de medicamentos y dispositivos médicos.

Por lo general, los planes de salud públicos asumen una parte del costo de la atención médica y los medicamentos, pero no en todos los costos. A menudo, el paciente debe pagar parte del costo, mecanismo conocido como cost sharing¹⁰.

¹⁰ la parte de los costos cubiertos por el seguro que se paga con cargos de bolsillo, como deducibles, coseguro y copagos.

Por otro lado, los planes de seguro de salud privados son obligatorios para los trabajadores. En ese caso, son las aseguradoras privadas quienes toman las decisiones de compra, cobertura y pago en materia de salud (ATMP SWEEDEN, 2020).

En EE.UU quien tiene la responsabilidad de proteger la salud y proporcionar servicios esenciales para los ciudadanos americanos es el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS). Para ello cuenta con agencias bajo su cargo como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)- responsable de aprobar, registrar medicamentos y monitorear su seguridad y eficacia mientras están en el mercado. La FDA fue la primer agencia regulatoria en otorgó a esta solicitud una designación de vía rápida (fast track¹¹) y una revisión prioritaria (priority review¹²). Finalmente, el 23 de diciembre de 2016 aprobó nusinersen como una nueva entidad molecular, huérfana (FDA, 2016), constituyéndose en la primer agencia regulatoria en aprobarlo a nivel mundial.

Una vez aprobado, el medicamento está disponible para su uso, pero para que sea reembolsado -por un plan de seguro de salud - debe ser considerado para su inclusión por el pharmacy benefit managers (PBM). Éste actúa como intermediario entre las compañías de seguros, las farmacias y los fabricantes de medicamentos y desarrolla y administra los sistemas utilizados en hospitales, centros de atención, Medicare, Medicaid, compañías de seguros y otras organizaciones de atención administrada (ATMP SWEEDEN, 2020). Contar con los PBM “aumenta la opacidad del sistema en el sentido que la aseguradora subcontrata otra para los medicamentos...esto hace al sistema muy complejo, en el que no sabemos cuánto de los descuentos se está quedando cada uno” (Lioman, 2019).

Población blanco: Medicare y Medicaid están obligados a cubrir casi todos los medicamentos aprobados por la FDA, sin importar si está disponible un medicamento menos costoso pero igual de eficaz. Al 2017 estos programas restringieron los copagos de los medicamentos (Appleby, 2017).

¹¹ Vía rápida es un proceso diseñado para facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de medicamentos para tratar afecciones graves y satisfacer una necesidad médica no cubierta. El propósito es hacer llegar antes al paciente nuevos medicamentos importantes. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>

¹² Revisión prioritaria significa que el objetivo de la FDA es tomar medidas sobre una solicitud dentro de los 6 meses (en comparación con los 10 meses de la revisión estándar) <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>

Por otra parte, las aseguradoras privadas de EE. UU. requieren a sus afiliados diferentes criterios de cobertura, más allá de las indicaciones aprobadas por la FDA, antes de obtener acceso al tratamiento. Tal inconsistencia implica que los pacientes tienen acceso variable a la misma terapia dependiendo de la aseguradora (Margaretos et al, 2022). En el año 2017, Anthem y Humana dos de las grandes aseguradoras de EE. UU., restringieron la cobertura solo a aquellos pacientes con la forma más grave de la enfermedad, conocida como AME tipo I. Además, para continuar cubriendo el tratamiento requieren pruebas de que los pacientes están respondiendo a la terapia después de los primeros 6 meses (Elvidge, 2017). Por otro lado, las aseguradoras United Health y Aetna, cubren el medicamento de manera más amplia, incluidos todos los pacientes con AME tipos I, II y III, pero con algunas limitaciones en cuanto a la terapia inicial y la continuación del tratamiento (Elvidge, 2017; Appleby, 2017).

Financiación: Los altos precios de los medicamentos son el área de mayor gasto (catalogado como excesivo) en los EE. UU. en comparación con Europa, donde los precios están regulados por el gobierno, a menudo en función del beneficio clínico del medicamento (Velásquez, 2022). Este país no cuenta con una regulación formal de precios de los medicamentos para controlar el gasto farmacéutico, rigiendo la libertad de precios bajo el argumento de no desincentivar la innovación con el control regulatorio. Esto se debe a la Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983, que se promulgó con el fin de alentar el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de baja prevalencia. Por lo que no existe un mecanismo directo de control de precios ni una política que dé cobertura de acceso a los medicamentos a toda la población de EE.UU. (Sthal, 2009), sino que se asigna un único precio uniforme a cada producto, independientemente de cómo se utilice. Los pagadores pueden posteriormente negociar descuentos sobre este precio (Zozaya et al, 2017) y establecer el precio/tasa de reembolso (ATMP SWEEDEN, 2020).

El acceso a los MAP dependerá del proveedor de seguro médico del paciente, que negocia los precios de los medicamentos con los fabricantes a través de los -grupo de empresas que, responsables de asegurar costos de medicamentos más bajos para las aseguradoras y las compañías de seguros.

En términos generales, los programas sanitarios federales no aplican la evaluación económica. Contrariamente sí lo hacen los privados para negociar el precio del producto que consideran reembolsable, o para determinar el grado de reembolso (y copago) (Zozaya et al, 2017).

Para el caso del nusinersen, el laboratorio productor, elaboró una guía (Biogen, 2020) con los seguros disponibles en EE.UU.

- MEDICARE es el seguro de prestación de la seguridad social, disponible para adultos con AME, que ayuda a los pacientes a pagar los costos

médicos de la enfermedad (medicamentos, terapia ocupacional, equipos/procedimientos médicos y fisioterapia, entre otros). Cada estado tiene diferentes requisitos de ingresos.

- **MEDICAID** es un plan de salud ofrecido por el gobierno que cubre personas de 65 años y más con AME, aproximadamente a 1 de cada 4 adultos con AME (mayores de 18 años). Es un seguro médico para personas de bajos ingresos. Cada Estado de EEUU maneja Medicaid a su manera, con la consecuente diversidad de gerenciamiento;
- **SUPPLEMENTAL SECURITY INCOME (SSI)** es un programa federal que proporciona pagos mensuales para ayudar a adultos y niños, con discapacidades, que tienen ingresos limitados. El SSI evalúa si los ingresos y recursos familiares para determinar si califica.
- **CHILDREN'S HEALTH INSURANCE PROGRAM (CHIP)** ofrece un seguro de bajo costo que cubre una amplia gama de beneficios para los niños de familias con ingresos por encima del nivel que califica para Medicaid pero que no pueden permitirse un seguro de salud privado. Los niños con AME menores de 19 años pueden ser elegibles.
- Las principales aseguradoras cubren nusinersen para AME, estableciendo restricciones variables en la indicación (edad de inicio de síntomas, edad actual, número de copias de SMN2 o asistencia ventilatoria invasiva permanente) y en la continuación del tratamiento (Aetna, Medicare y Medicaid, Anthem y United Health Services) (Anónimo, 2019).

Precio: En promedio, los estadounidenses gastan casi el doble en medicamentos farmacéuticos de lo que pagan los ciudadanos de otros países.

Según la guía de precios publicada por la FDA, en la farmacia el precio de la solución intratecal de nusinersen (12 mg/5 ml) es de U\$134.267. Los precios son solo para clientes de farmacia que pagan en efectivo y no son válidos con planes de seguro (FDA, 2016).

Monitoreo y evaluación: no se encontraron datos sobre el monitoreo de pacientes con AME, que fueran tratados con nusinersen.

9. Argentina

Incidencia/prevalencia: En Argentina, al 2019, esta enfermedad afectaba aproximadamente a 260 pacientes con AME, en su mayoría niños pequeños, y se estimaba que había 31 casos nuevos por año (SGS, 2019).

Acceso: Previo a su comercialización, todo medicamento debe contar con las autorizaciones (habilitación de establecimiento, registro, entre otros requisitos)

de la ANMAT. Para el caso del nusinersen, la primera autorización emitida por ésta fue la inscripción “Bajo Condiciones Especiales” en el registro de especialidades medicinales (REM), por un año (Disposición 2.062, 2019).

Una vez registrado, el medicamento es financiado por los diferentes prestadores que componen el sistema de salud, siendo la SSSalud responsable de la regulación y control de los actores pertenecientes al sistema. El sistema argentino ha sido descrito ampliamente en el capítulo 4, el cual es sintetizado por Hugo Magonza, presidente de Asociación Civil de Actividades Médicas (ACAMI) al decir que “es uno de los más completos, solidarios, accesibles, y el menos sustentable de todos los modelos existentes; preocupa que no perdure” (Magonza, 2022).

Por otra parte Glanc y del Prete reconocen que “la incorporación de nuevos tratamientos y medicamentos sin un proceso formal y explícito de evaluación respecto de adoptarlos o no en base a alguna delimitación científico/económica genera mayor complejidad del PMO y mayores dificultades de financiamiento (Glanc y del Prete, 2021).

Población blanco: La Resolución 1.452/2019 (2019) autorizó la cobertura del 100% para los pacientes AME en los tipos I, II y IIIA. Actualmente el Estado argentino solo cubre el tratamiento con este medicamento para pacientes con AME tipo I y II.

Financiación: Al año 2019, la ex Secretaria de Gobierno de Salud firmó un acuerdo marco con representantes del laboratorio “que permitiría que más del doble de los pacientes con AME accedan a este tratamiento” (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2016), para contribuir a “facilitar el acceso de la población al principio activo Nusinersen con una reducción sustancial del precio de venta para que los distintos agentes de seguro de salud puedan adquirirla a un precio que no altere el financiamiento del sistema sanitario” (SGS, 2019). Acto seguido, se modificó el PMO para incluir la cobertura del 100% del nusinersen a los beneficiarios a cargo del Agente del Seguro de Salud y Entidades de Medicina Prepaga (Resolución 1.452, 2019). Actualmente, la SSSalud modificó tal decisión y únicamente garantiza cobertura para los casos de AME tipo I y II y determinó que para acceder al apoyo financiero, los agentes de seguros de salud deberán registrar, antes de adquirir el medicamento el caso, en la Gerencia de Gestión Estratégica. Respecto a la AME Tipo III trascendió que las autoridades gubernamentales querrían llegar a un acuerdo de riesgo compartido con el laboratorio: si funciona, el Estado lo paga, de lo contrario se hace cargo el laboratorio. Hasta el momento de la presentación de esta tesis no se encontró evidencia de que se hubiera implementado.

Precio: En el año 2016, el gobierno argentino inició un proceso de negociación directa con el laboratorio oferente previa financiación pública. El sitio

Pharmabaires (Pharmabaires, 2016) dejó trascender que “mucho antes de ser autorizado por la ANMAT, el laboratorio estadounidense Biogen acordó el 26 de julio de 2017 con la SSSalud, venderlo a € 89.600 por vial. Actualmente, el precio máximo de venta del principio activo nusinersen es de U\$S 27.000, dicho valor “deberá ser convertido a PESOS (\$) al tipo de cambio vendedor del BANCO DE LA NACIÓN ARGENTINA, del día anterior a la fecha del efectivo pago”. “El precio máximo de venta establecido resulta aplicable en todo el país, para aquellas compras efectuadas por el Estado nacional y todos los agentes financiadores del sistema de salud, cualesquiera (sic) sea su jurisdicción” (Resolución 202, 2020).

Monitoreo y evaluación: La ex Secretaria de Salud creó la Comisión Nacional para Pacientes con Atrofia Muscular Espinal dentro de la Dirección de Enfermedades Poco Frecuentes con el objetivo de “realizar un seguimiento de la enfermedad, así como controlar el cumplimiento de las guías de diagnóstico y tratamiento” (Resolución 1.453, 2019). En agosto del año 2020 se crea el Programa Nacional de Seguimiento de Tecnologías Sanitarias Tuteladas bajo la órbita de la Dirección de Coberturas de Alto Precio, dependiente de la Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Sanitaria del Ministerio de Salud para lograr el “acceso universal por medio de la evaluación de las verdaderas innovaciones terapéuticas, el aumento en la eficiencia de los gastos, la ampliación del acceso a tecnologías que sean eficaces, seguras y costo efectivas y el uso racional de las mismas” (Resolución 1.380, 2020). La información disponible no da cuenta de los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad del tratamiento.

Conclusiones parciales

En primer lugar, se presentan en la Tabla 4 los organismos decisores de cada país de la muestra, responsables de intervenir parcial o completamente el precio del nusinersen.

Tabla 4. Organismos regulatorios implicados en el acceso del nusinersen al mercado

PAIS	DECISOR
ARGENTINA	Ex Secretaría de Gobierno de Salud
AUSTRALIA	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)
BRASIL	Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED)
CANADA	Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH)
COLOMBIA	Ministerio de Salud
EE.UU.	Department of Health & Human Services
ESPAÑA	Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios
NORUEGA	Norwegian Medicines Agency (NOMA)
REINO UNIDO	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se proporcionan las conclusiones obtenidas luego de la síntesis y análisis de la evidencia reunida:

- El financiamiento del nusinersen ha sido un verdadero desafío a nivel mundial.
- La mayoría de los países no cuenta con estudios propios de incidencia y prevalencia, sino que se basan en estimaciones o proyecciones.
- Los precios oficiales, finales a los que verdaderamente se pagó o se paga por nusinersen son desconocidos, excepto para Argentina que lo estableció en la Resolución 202/2020.
- Los pacientes que han recurrido a la vía judicial para acceder al medicamento residen en países que no cuentan con organismos encargados de recomendar la financiación de tecnologías en su sistema sanitario.
- El nusinersen fue autorizado para ser financiado para AME tipo I,II yIII en España, Australia, Colombia, Reino Unido y Argentina.
- Ante casos de judicialización, como primera medida, quienes estuvieron en dicha situación, optaron por llevar a cabo negociaciones con el laboratorio

productor. Sin embargo quienes persistieron en continuar con esta medida pagaron más que los países que implementaron estrategias; tal es el caso de Argentina que pagó diez veces más el valor que Canadá.

- En la actualidad, los países analizados, excepto EE.UU. y Argentina, presentan políticas sanitarias para controlar los precios y lograr mejores resultados de salud.
- Los países que lograron precios más bajos para este MAP fueron aquellos que implementaron estrategias para influir sobre el precio e incluyeron el monitoreo y la evaluación de los resultados obtenidos. Entre los países que cuentan con estrategias para control de precios, Canadá resultó ser quien pagó el medicamento al precio más bajo.
- La falta de una estrategia para la adquisición de nusinersen redonda en el pago de precios más altos. Estados Unidos y Argentina registraron los mayores precios.
- Si bien las políticas para promover el acceso al nusinersen han variado de un país a otro, las estrategias frecuentemente utilizadas han sido la evaluación de tecnologías sanitarias, los acuerdos de riesgo compartido, precios de referencia internacional y pago por resultados.
- Las evaluaciones económicas (tipo costo/beneficio) son las que primaron para determinar la población a ser cubierta.
- El monitoreo y la evaluación de los resultados no suele ser una cláusula a tener en cuenta por los gobiernos para negociar el precio del nusinersen. En algunos países donde sí se incluyeron, la falta de informes públicos sobre los resultados obtenidos dejan entrever nuevos desafíos que frenan su implementación.

Capítulo 7. Propuesta para promover el acceso a nusinersen en Argentina.

Las partidas asignadas para los servicios de salud siempre resultan escasas, motivo por el cual quienes las distribuyen tienen un gran desafío por delante: maximizar la salud y distribuir los servicios de manera equitativa.

En el capítulo precedente se ha puesto de manifiesto que la falta de una estrategia al momento de adquirir el nusinersen beneficia al fabricante quien, teniendo la discrecionalidad de poder acordar el precio con los funcionarios de turno, obtiene por su medicamento un ingreso mayor, mucho más elevado que lo acordado en otros países.

Esta situación repercute negativamente en la resolución del problema, y se transforma en la problemática habitual entorno a los MAP que se debate entre dar acceso de la población de pacientes -que no debe ser desatendida- frente a la falta de sostenibilidad del sistema sanitario.

“Un tercio de la población argentina no cuenta con aseguramiento formal, y accede únicamente a los servicios públicos” (Fundación Weber, 2020), situación que se ve agravada cuando los agentes del seguro de salud trasladan su responsabilidad al Estado argumentando la falta de solvencia. Mientras tanto al no recibir el tratamiento esperado, los afiliados recurren a la judicialización, donde por lo general, el juez falla a favor del paciente y en caso de que los agentes no puedan afrontar por sí solos la cobertura total del medicamento, es el Estado quien debe garantizarlo.

En estos tiempos de escasez, donde la irrupción de los fármacos biotecnológicos es innovadora, disruptiva y cada vez más frecuente, urge establecer estrategias para regular la adquisición de los MAPs. Ahora bien, esta demanda no debe traducirse en acciones “copiar y pegar” aquellas que gozan de éxito internacional, sino más bien de planificarlas en base a la propia idiosincrasia.

Estrategias para la adquisición de nusinersen

Entonces, el desafío será determinar ¿qué estrategia/s podrían utilizar Argentina para conseguir precios más asequibles?

La primera conclusión a la que se arriba es que no existe una única estrategia capaz de revertir las políticas de adquisición de medicamentos actuales- representadas por acuerdos cortoplacistas que no mejoran el acceso ni apuntan a un financiamiento sostenible.

La siguiente figura (Fig 9) resume las propuestas que se detallarán a continuación, conformada por un paquete de políticas sanitarias, que fue surgiendo como respuesta a una serie de preguntas disparadoras. Incluye las estrategias más convenientes para que los recursos locales sean distribuidos eficientemente y equitativamente y si bien fueron pensadas para el nusinersen, podrían ser aplicables a los MAPs en general.

Figura 9. Estrategias propuestas para la adquisición local de nusinersen



Fuente: Elaboración propia.

La primera pregunta que se presenta frente a las infinitas necesidades de la población, donde todo para todos ya no es posible, es: **¿qué MAPs deberían financiarse para lograr el mayor bienestar posible de la población con los recursos disponibles?**

Un método para identificar los servicios o políticas que se cubren y los que no, es la priorización explícita. Este enfoque "a menudo genera ganadores y perdedores". Por tal motivo, "no sería aceptable ampliar servicios de baja prioridad antes de tener la certeza de que toda la población tiene acceso a estos servicios de alta prioridad" (Norheim, s.f.). Esto requerirá en primer lugar de una amplia aceptación social, que en países donde fue exitosamente implementada fue lograda a través de la participación de todos los actores.

Ahora bien, **¿quiénes deberían estar al frente de este proceso?** Los países que utilizaron la evaluación de tecnología sanitaria determinaron a cuánto debía pagarse el MAP, de manera de no comprometer el financiamiento del resto de prestaciones. Esta evaluación corrió por cuenta de las agencias de evaluación de tecnologías (AETS) cuyos informes establecieron recomendaciones basadas en las ventajas y desventajas terapéuticas, la evaluación económica -incluyendo el impacto presupuestario- y la opinión de los actores interesados. En este sentido, destacar que sin la amplia participación de este profuso abanico, la decisión sobre la priorización "puede carecer de credibilidad pública, profesional o política y ser imposibles de implementar, sin importar que estén informadas y basadas en evidencia, ni que el proceso que avala el valor de su contenido haya sido explícito" (Norheim, s.f.). Esta tesis identificó a 8 actores cercanos a la problemática del nusinersen que deberían participar de un modo u otro en los procesos de toma de decisión. A saber: pacientes y sus familias, profesionales de la salud, universidades-mediante sus investigadores, laboratorios farmacéuticos, reguladores, financiadores (agentes de seguros de salud), mercado- a través de los financiadores de la investigación, y representantes de los tres poderes.

No obstante se requiere un paso más, tal como lo expresa Federico Tobar "una institución que solo da recomendaciones no tendría contundencia para frenar la epidemia de casos de judicialización de la cobertura" (Lifschitz et al, 2017). Entonces, resultará imprescindible que las conclusiones vertidas en los informes adquieran el carácter de vinculante, es decir que sus recomendaciones rijan para todo el Sistema de Salud y no solo para quienes decidan adherir voluntariamente. Además, otro requisito para lograr el carácter vinculante sugiere que las AETS deberían ser independientes de los organismos gubernamentales existentes: "la dependencia de entidades, como por ejemplo el Ministerio de Salud, se asocia al condicionamiento en las decisiones en función de conflictos de intereses claramente identificables, como lo es, por ejemplo, la compra de medicamentos" (Lifschitz et al, 2018). En Argentina, la CONETEC es coordinada desde el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Secretaría de Acceso

a la Salud –dependiente de la Subsecretaría de Medicamentos e Información Estratégica para realizar la priorización y las ETS a través de su mesa técnica. Además cuenta con la mesa de pacientes y de recomendaciones para definir su cobertura. Sin embargo, sus conclusiones no son vinculantes.

Teniendo en claro qué intervención y qué población quedará cubierta, el siguiente paso será determinar **¿cómo se regularán los precios dentro del mercado nacional y volverlos mejores?**

En el artículo de Pani y Becker (Pani y Becker, 2021) los autores proponen tres pasos para planificar estrategias de pago (three-part pricing model). En base a ellos se estableció el marco estratégico para contrarrestar las fallas de mercado que ocasionan los MAP. A continuación se detallan las estrategias propuestas para cada fase del plan.

Fase 1: Acordar el precio más bajo posible en base a la evidencia limitada disponible (evaluation phase). Para ello, y dada la opacidad en torno a éste, resultará conveniente la estrategia de fijación de precios adoptada por Colombia. Esta medida de impacto directo sobre el precio podría lograr reducciones, que para el nusinersen serían del orden del 60% sobre el precio de lista.

Fase 2: Pago en función de los resultados acordados inicialmente (reward phase). Los precios seguirán siendo altos si quienes toman decisiones e implementan acciones públicas solo se basan en la eficacia obtenida a partir de los ensayos clínicos, sin corroborar si los objetivos planteados resolvieron la problemática. “Sin resultados no hay retroalimentación, ni procesos eficientes ni eficaces, solo asignaciones presupuestarias que, de seguro traerán beneficios, pero solo a unos pocos” (Centro de Implementación de Políticas Públicas para la Equidad y el Crecimiento-CIPPEC, 2019). El monitoreo suministra datos que permiten reformular recomendaciones y mejorar la posición del gobierno al momento de renegociar el precio convenido. Más adelante se volverá sobre esta estrategia y se brindarán más detalles.

Fase 3: Ajustar el precio del medicamento (access phase). Partiendo de objetivos y criterios establecidos de antemano en el acuerdo marco se recopila la evidencia de la efectividad en el campo de la vida real (RWE). “El pago final vendrá determinado no solo por el número de unidades utilizadas, sino también por la consecución de una serie de objetivos, previamente acordados, en términos de efectividad, eficiencia o impacto presupuestario” (Vogler et al, 2017)

Adicionalmente las compras centralizadas dentro del país también resultan en una reducción de precios, sin embargo para el caso de las enfermedades

huérfanas, el volumen de compra de los medicamentos es pequeño “generándose altos costos de transacción” (Silverman et al, 2019). Al efecto de reducir precios y generar ahorros resulta efectiva la agrupación de todos los que requieren adquirir un mismo bajo un mismo esquema de contratación, modelo que utilizó Argentina en el nuevo acuerdo del año 2020 asumiendo “un rol más protagónico al constituirse en un comprador monopsónico de los MAP” (Tobar et al 2012) que le permitió obtener un precio más bajo al actuar en nombre de todos los financiadores. Este tipo de estrategia complementaria ha mostrado ser efectiva en Colombia y Uruguay, donde “si un laboratorio no le vende al Fondo Nacional de Salud (FONASA) no le vende a nadie en Uruguay” (Ferreira Maia, 2021). Noruega, Dinamarca e Islandia realizan compras conjuntas para obtener los MAP a un precio menor que si hubieran sido adquiridos de manera individual; esta estrategia de implementarse entre los países del MERCOSUR, podría traer grandes beneficios a la región.

A estas instancias, y habiendo obtenido mejores precios para la adquisición del medicamento, es momento de establecer **¿cómo asegurar la financiación de los MAPs?** A través del SUR se otorga apoyo financiero a las OOSN que tengan afiliados con enfermedades catastróficas por un monto de ARS 3.500.000, que en el año 2020 equivalía aproximadamente a U\$S47.000. En la actualidad, el SUR representa el 18% de los gastos dentro del FSR (López, 2022). Ante este contexto, la alternativa más adecuada para resolver simultáneamente “los problemas de inequidad en el acceso a cobertura, de heterogeneidad en la calidad de las prestaciones y aquellos asociados a la sostenibilidad económico financiera del sistema” es la creación de un seguro nacional de enfermedades catastróficas (Tobar et al, 2012). Esta estrategia, elaborada y presentada por Federico Tobar en el año 2002, ha sido extensamente analizada junto a otros autores, quedando demostrada su factibilidad técnica y eficiencia económica en libro “Un seguro nacional de enfermedades catastróficas: fundamentos para su implementación” (Tobar et al, 2012). En Uruguay se dispone del Fondo Nacional de Recursos mediante el cual “brindan cobertura universal frente a patologías de baja incidencia y alto costo, acredita prestadores y define y supervisa protocolos de atención para dichas patologías, garantizando que frente a la misma enfermedad, todos los ciudadanos tengan idéntica respuesta”.

Decididas las cuestiones de financiamiento y compra de los MAP, resulta conveniente examinar si **¿es posible mejorar aun más el precio establecido?**

La respuesta es afirmativa, siempre y cuando, el tratamiento sea iniciado lo más tempranamente posible, los pacientes sean monitoreados durante el proceso y los resultados obtenidos sean evaluados.

Para dar ello, la primera premisa que permitiría el diagnóstico precoz y posterior tratamiento será incluir, dentro del programa de pesquisa neonatal, el

cribado para la detección de AME. Como se ha destacado con antelación, esta enfermedad es difícil de diagnosticar, pues podría no presentar manifestaciones clínicas al momento del nacimiento o de hacerlo, sus síntomas podrían confundirse con los de otras patologías. Un programa piloto (D'Silva et al, 2021) utilizando este test fue realizado en 252.081 recién nacidos australianos donde se confirmó el diagnóstico de AME en 21 bebés. Además, la revisión publicada por el Dr. Muntadas Rausei -Jefe de Sección Patología Neuromuscular del Servicio de Neurología Infantil del Hospital Italiano de Buenos Aires- se manifiesta a favor dado que "la fiabilidad técnica y la viabilidad operativa de los programas de pesquisa han demostrado ser esenciales desde la perspectiva de un tratamiento presintomático efectivo" (Muntadas Rausei, 2021).

Argentina cuenta con la Ley Nacional N° 26.279/2007 legislación que establece la obligatoriedad -en todo establecimiento público o privado- para realizar tests a todo recién nacido, no antes de las 48 horas de vida y no más allá de los 5 días desde su nacimiento; sin embargo aclara el Dr. Hernán Amartino, Jefe de Neurología Infantil del Hospital Universitario Austral y Asesor Científico de la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF) que esto es válido "para la detección de solo seis enfermedades" (INFOBAE, 2022). Agrega Muntadas R. que "el cribado se puede incorporar a la actual pesquisa, mismo cartón, misma muestra y se derivaría a centros que realicen PCR- hoy día hay muchos más a partir de la pandemia de COVID, es cuestión de organizar centros x regiones" (Muntadas Rausei, comunicación personal, 2022). En materia de precios, el especialista del Hospital Italiano que "el costo aproximado por muestra está entre 5 a 10 dólares" y entre las pruebas positivas "hay que hacer un segundo estudio, que es un poco más costoso que lo absorberían los laboratorios interesados en [realizar] más diagnósticos" (Muntadas Rausei, comunicación personal, 2022). Un modelo analítico de decisión para evaluar la rentabilidad del cribado neonatal de Shih et al (2021) mostró que el tratamiento temprano de lactantes, con AME presintomático, permite obtener 9,93 QALY adicionales (años de vida que le quedan a un paciente después de un tratamiento o intervención en particular), durante 60 años, en comparación con el tratamiento tardío en AME clínicamente diagnosticada.

Por otra parte "hablar de derechos como inversiones públicas plantea cuestiones de transparencia y responsabilidad democrática en el proceso de decisión y de asignación" (Resolución 1.380, 2020), por lo que las acciones de monitoreo y evaluación resultarán sumamente importantes. El monitoreo es un proceso de análisis y observación, el cual permite "elaborar sugerencias de ajustes que aseguran que el proyecto está encaminado hacia el objetivo propuesto", mientras que la evaluación "formulará conclusiones sobre... el diseño del proyecto y sus impactos previstos o no" (CIPPEC, 2019). Con esta evidencia también se podrían reducir las asimetrías de la información, lo que le permitiría al profesional

de la salud tomar las mejores decisiones de tratamiento, alejándolo de las presiones que los laboratorios ejercen al momento de la prescripción.

En Argentina, el vigente Programa Nacional de Seguimiento de Tecnologías Sanitarias Tuteladas -a través de un informe publicado en el año 2021- da cuenta sobre cuestiones inherentes a la gestión: "reuniones de la Comisión Nacional para Pacientes con Atrofia Muscular Espinal" y "la asistencia permanente a médicos de referencia en uso del sistema y carga de datos [en el registro de AME] y la cantidad de unidades de nusinersen adquiridas "para 144 pacientes con cobertura pública exclusiva" (Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio, 2021). En un poster presentado en la Pre-conferencia regional de Health Systems Global Cono Sur, dicho Programa informó que al año 2021 "se presentaron 90 pacientes con cobertura pública exclusiva, de un total de 145 registrados, de los cuales 28 presentaron AME tipo I, 52 AME tipo II, y 8 AME tipo III; se resolvieron favorablemente 58 casos" entregándose "hasta diciembre del 2021 69 viales, 59 a pacientes con cobertura pública exclusiva y 10 a pacientes judicializados con AME tipo II y III" (Messina y Ledesma, 2022). Sin embargo, la información disponible no da cuenta de los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad del tratamiento financiado.

Sin información obtenida a partir de los datos de "la vida real (Real Word Evidence) los precios no mejorarán, pero si lo harán si se cuenta con evidencia que proceda de programas que:

- promuevan el registro, seguimiento y estandarización de las prácticas clínicas en torno a los pacientes, y
- garantías de transparencia y acceso a los datos clínicos y terapéuticos para conocer la evolución de los pacientes, pos consumo de un medicamento.

El sistema de información VALTERMED, implementado por el Sistema Nacional de Salud español, es un claro ejemplo de cómo a través del monitoreo, evaluación y seguimiento para determinar el valor terapéutico de los medicamentos, se pueden establecer mejores condiciones de precios, ajustados en función de los resultados.

Capítulo 8. Conclusiones.

Quienes padecen enfermedades raras y pediátricas presentan pronósticos clínicos severos y debilitantes por lo que sus esperanzas se renuevan cada vez que los investigadores -públicos o privados- desarrollan nuevos fármacos. Estos nuevos MAPs, colocados en el mercado por un único laboratorio farmacéutico, traen consigo la promesa de revertir la condición, mitigarla o al menos frenar su progresión.

Sin embargo, tal como sucedió con el nusinersen, su irrupción en el mercado impacta negativamente sobre los sistemas de salud, donde asignar fondos se vuelve un problema difícil de resolver al involucrar aspectos económicos, clínicos y éticos.

En primer lugar, frente a este mercado monopólico, el productor goza de un gran poder al momento de definir su precio, tanto así hasta la actualidad se desconoce cómo se vinculan los costos sobre el precio establecido en el mercado. Por otra parte, los recursos son atraídos hacia el tratamiento, aun cuando sus resultados son inciertos. Es entonces cuando el sistema se dirime entre garantizar el acceso a prestaciones esenciales para todos los beneficiarios del sistema de salud versus cubrir los tratamientos para una población relativamente pequeña.

Ante necesidades infinitas, la asignación eficiente de los recursos limitados queda relegada a situaciones de cobertura forzada (judicialización) lo que pone en riesgo la capacidad del sistema de salud y su solvencia.

Frente a este panorama, los funcionarios -que han ocupado la cartera sanitaria argentina desde 2019- han firmado acuerdos marco luego de negociar el precio del nusinersen con su fabricante. Pese a que éstos han logrado reducir hasta casi cinco veces el precio inicial del año 2016, este medicamento, como muchos otros biotecnológicos, ha comenzado a llevarse a una proporción cada vez mayor de los presupuestos sanitarios.

Sin embargo, cuando se compara el precio obtenido con el pagado por otros países se advierte que el acuerdo de precios vía negociación ya no es una opción que resulte viable. Los mejores resultados fueron obtenidos por los países que implementaron estrategias para contrarrestar las fallas de mercado, basando sus políticas públicas en el principio de gasto inteligente. Allí, los modelos económicamente más viables establecieron el precio a pagar por la innovadora tecnología y sus mecanismos de cobertura y financiación.

Como se apreció en los últimos capítulos de esta tesis, estos países aplicaron estrategias para intervenir sobre la oferta, pagando el nusinersen un precio menor al conseguido a través de negociaciones directas con el laboratorio. Por el contrario, el precio deja de estar simplemente determinado por el número de unidades que se venden para estar supeditados al cumplimiento de una serie de requisitos, legalmente establecidos por los gobiernos, y procesos transparentes, que monitorean los resultados, permitiéndoles posicionarse estratégicamente mejor frente al mercado.

¿Qué estrategias pueden ser implementadas en Argentina para lograr la asequibilidad?

Considerando el artículo 42 de la Constitución Nacional, el cual establece que:

Los consumidores y usuarios de bienes y servicios tienen derecho, en la relación de consumo, a la protección de su salud, seguridad e intereses económicos, a una información adecuada y veraz, a la libertad de elección y a condiciones de trato equitativo y digno, debiendo las autoridades proveer a la protección de esos derechos, a la educación para el consumo, a la defensa de la competencia contra toda forma de distorsión de los mercados y al control de los monopolios naturales y legales.

Esto habilita que la efectividad del derecho a la salud sea alcanzada a través de la reformulación de políticas sanitarias, que sin restringir derechos, garantice la asequibilidad a los MAP sin comprometer el acceso de la población a otros medicamentos considerados esenciales, a través de un gasto sostenible.

Quizás la propuesta plasmada en el capítulo 7 sea tildada de ambiciosa y así evitar asumir el costo político de ponerle el cascabel a la problemática del alto precio.

Es que para lograr su éxito se requiere de voluntad política para innovar, esta vez en materia de planificación y gestión de políticas públicas, para establecer nuevas reglas que dejen atrás soluciones cortoplacistas (y salir de la puja entre lo innovador y lo catastrófico) y, sin poner en riesgo la viabilidad financiera del sistema sanitario en su conjunto, garantizar la asequibilidad al tratamiento.

Anexo I.

Tabla 5. Tasas de Cambio

País	Moneda	Ticker	Promedio Período Referencia*
ARGENTINA	Peso argentino	ARG	\$83,59
AUSTRALIA	Dólar australiano	AUD	\$2.234,35
BRASIL	Real brasileño	BRL	\$809,61
CANADA	Dólar canadiense	CAD	\$2.360,18
ESPAÑA	Euro	EUR	\$3.563,77
EE.UU.	TRM	USD	\$3.125,16
REINO UNIDO	Libra esterlina	GBP	\$4.043,49

Fuente: Banco de la República

* Período de Referencia: 1 de julio de 2018 al 30 de junio de 2019.

Abreviaturas (más utilizadas)

AME Atrofia Muscular Espinal

ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

CONETEC Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud

EMA Agencia Europea de Medicamentos

EPF Enfermedades poco frecuentes

ETS Evaluación de Tecnologías Sanitarias

FDA Food and Drug Administration

MAP Medicamento de Alto Precio

OMS Organización Mundial de la Salud

OOSS Obras sociales (N Nacional, P Provincial)

PETS Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

PMO Programa Médico Obligatorio

PRI Precio de Referencia Internacional

REM Registro de Especialidades Medicinales

SMA Spinal Muscular Atrophy

SGS Secretaria de Gobierno de Salud, que al 2019 dependía del ex Ministerio de Salud y Acción Social

SSSalud Superintendencia de Servicios de Salud

SUR Seguro Único de Redistribución

Bibliografía¹³ empleada por capítulo

Capítulo 2

- Tizzano Ferrari E. (2010). Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc diagn ter pediatr*, volumen 1, 125-30.
- Fundación Atrofia Muscular Espinal (FUNDAME). (2021). Historia de la AME. FUNDAME.
<https://www.fundame.net/historia-de-la-ame/>
- Bodamer, O. (2022). Spinal muscular atrophy. UPTODATE.
<https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy>.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (2019). Spinal Muscular Atrophy Fact Sheet. National Institutes of Health. NINDS.
<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Spinal-Muscular-Atrophy-Fact-Sheet>
- CURE SMA. (2021). Frequently Asked Question by the Community. CURESMA.
<https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/>
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). (2019). Nusinersen en atrofia muscular espinal. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 01. Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Argentina. IAH.
<http://iah.salud.gob.ar/doc/428.pdf>
- Verhaart I, Robertson A, Wilson I, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones C, Cook F y Lochmüller H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review, *Orphanet journal of rare diseases*, Volumen 12(1), 124.
<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
- Fuentes Ferrer M y del Prado González N. (2013). Medidas de frecuencia y de asociación en epidemiología clínica. *Anales de Pediatría Continuada*, Volumen 11 (6), 346-349.
[https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70157-4](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70157-4).
- Ley 26.689. (2011). Cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes. 29 de Julio de 2011.

¹³ Normas APA – 7ma (séptima) edición

- SMA Europe. (s.f.). Spinal Muscular Atrophy Europe. (s.f.). SMA Europe. <https://www.sma-europe.eu/>
- Jiménez García T. (2012). Fisioterapia en amiotrofia espinal infantil, a propósito de un caso clínico. <https://www.efisioterapia.net/articulos/fisioterapia-amiotrofia-espinal-infantil>
- Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). (2021). RARE DISEASES. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/198/spinal-muscular-atrophy-type-3>.

Capítulo 3

- Families of SMA (FUNDAME). (s.f.). Información básica sobre la nutrición para fomentar la salud y el crecimiento en la Atrofia Muscular Espinal. FUNDAME. <https://www.fundame.net/documentacion/nutricion.pdf>
- Khoo B y Krainer A. (2009). Splicing therapeutics in SMN2 and APOB. Current opinion in molecular therapeutics, Volumen 11(2), 108–115.
- UNIDOS POR AME. (sf). UNIDOSPORAME. https://www.unidosporame.com.ar/es_AR/home/introduction-to-sma/diagnosis.html.
- KHANACADEMY. (sf). Procesamiento de pre-ARNm eucariote. <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/gene-expression-and-regulation/transcription-and-rna-processing/a/eukaryotic-pre-mrna-processing>
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (2016). ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/ets/Nusinersen_05-12-16.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2018). Spinraza. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>
- Centro de información online de medicamentos (CIMA). (2022). Ficha técnica spinraza 12 mg solución inyectable. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171188001/FT_1171188001.html
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). (2019). Nusinersen en atrofia muscular espinal. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 01. Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Argentina. IAH. <http://iah.salud.gov.ar/doc/428.pdf>

- EMA. (sf). Anexo I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_es.pdf
- Food and Drug Administration (FDA). (2016). FDA NEWS RELEASE. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>
- Disposición 2062. (2019). Autorización de inscripción en el REM de Nusinersen. SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD. ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2062-19.pdf
- Disposición 4529/2020. (2020). Nusinersen. ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2020/Dispo_4529-20.pdf
- Luiza V y Bermúdez J. (2004). Acceso a medicamentos: conceitos e polémicas. Acceso a medicamentos: Derecho fundamental, papel del Estado. ENSP, 45-67.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2009). El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: contexto, desafíos y perspectivas. Serie Técnica No. 1 Medicamentos esenciales, acceso, e innovación.
- Emanuel E. (2019). Big Pharma's Go-To Defense of Soaring Drug Prices Doesn't Add Up. The Atlantic. <https://www.theatlantic.com/health/archive/2019/03/drug-prices-high-cost-research-and-development/585253/>
- Saltzman J y Weisman R. (2017). At a UMass lab, a eureka momento. The Boston Globe. <https://www.bostonglobe.com/business/2017/12/16/spinrazasidecopy/CgWVLCxZNI3b8nPAyWzHL/story.html>
- Fidler B. (2016). Biogen Sets \$750,000 Initial Price For First-Ever Spinal Atrophy Drug. XCONOMY. <https://xconomy.com/boston/2016/12/28/biogen-sets-750000-initial-price-for-first-ever-spinal-atrophy-drug/>
- Dibberns R. (2017). Carta del Coordinador Operativo a la Superintendencia de Servicios de Salud (SSSalud). https://www.sssalud.gov.ar/archivos/web/documentos/5353_3014.pdf
- Resolución 1.452/2019. (2019). Cobertura del principio nusinersen. Secretaría de Gobierno de Salud Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

- Secretaria de Gobierno de Salud- SGS. (2019). Acceso al Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME). Ministerio de Salud y Desarrollo Social. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-estado-nacional-logro-un-acuerdo-innovador-para-garantizar-el-acceso-al-tratamiento-de>
- Rubinstein A. (2018). La Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el avance hacia la Cobertura Universal de Salud: Desafíos y oportunidades. Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. REDETSa. <https://redetsa.bvsalud.org/2018/11/12/x-encuentro-de-redetsa-buenos-aires-jornada-abierta/>.

Capítulo 4

- Bürgin Drago T. (2013). El amparo judicial como instrumento de ampliación del PMO: el estado nacional como garante de la salud. Fundación Sanatorio Güemes. Buenos Aires. 1a ed.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (2019). Spinal Muscular Atrophy Fact Sheet. National Institutes of Health. NINDS. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Spinal-Muscular-Atrophy-Fact-Sheet>
- UNIDOS POR AME. (sf). UNIDOSPORAME. https://www.unidosporame.com.ar/es_AR/home/introduction-to-sma/diagnosis.html.
- SMA FOUNDATION. (2020). SMA FOUNDATION. <https://smafoundation.org/>
- CURE SMA. (2021). Frequently Asked Question by the Community. CURESMA. <https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/>
- Spinal Muscular Atrophy Europe (SMAEurope). (s.f.) European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy. FAQs. <https://www.sma-screening-alliance.org/faqs/>
- LA INFORMACIÓN. (2017). FUNDAME celebrará este sábado su XIII Jornada de Familias y Especialistas en AME. https://www.lainformacion.com/asuntos-sociales/Fundame-XIII-Familias-Especialistas-AME_0_1022899111.html/
- Muntadas Rausei J. (2021). Cribado neonatal en atrofia muscular espinal: un desafío para cambiar la historia natural. Servicio de Neurología Infantil. Rev. Hosp. Ital. B.Aires, Volumen 41(2), 71-78.

- Natera D. (2021). La atrofia muscular espinal en el cribado neonatal para detectar pacientes asintomáticos/Entrevistado por Cristina Cebrián. Revista Sanidad.
- Tizzano Ferrari E. (2010). Atrofia muscular espinal infantil. Protoc diagn ter pediatr, volumen 1, 125-30.
- Poder Judicial de Rio Negro. (2019), Dictámen 082/19, Expediente H-3EB-139-C2019 y K-3BA-F2020.
- Cold Spring Harbor. (2016). Laboratory FDA approval of life-saving SMA drug is hailed by its researcher-inventor at CSHL. <https://www.cshl.edu/fda-approval-of-life-saving-sma-drug-is-hailed-by-its-researcher-inventor-at-cshl/>
- Singh R, Singh N, Singh NK y Androphy E. (2010). SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) TREATMENT VIA TARGETING OF SMN2 SPLICE SITE INHIBITORY SEQUENCES. US7838657B2. United States Patent. PATENTS. <https://patents.google.com/patent/US7838657B2/en?q=7838657>
- Secretaría de Ciencia y Técnica/UBA. (2021). Clase 4 Planificación y Gestión de la Salud. Maestría Ciencia Reguladora en Productos para la salud.
- Saltzman J y Weisman R. (2017). At a UMass lab, a eureka momento. The Boston Globe. <https://www.bostonglobe.com/business/2017/12/16/spinrazasidecopy/CgWVLCxZNI3b8nPAyWzHL/story.html>
- Fundación Weber. (2021). El valor del medicamento desde una perspectiva social. Fundación Weber Madrid, España.
- FarmaIndustria.(2020). ¿Cuánto tiempo se tarda (y por qué) en desarrollar un medicamento? FARMAINDUSTRIA. <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/cuanto-tiempo-se-tarda-y-por-que-en-desarrollar-un-medicamento/>
- Biogen. (s.f.). BIOGEN. https://www.biogen.com/en_us/access-programs.html
- Camacho-Sandoval J. (2008). Tamaño de muestra en estudios clínicos. Acta méd. Costarric, Volumen 50(1), 20-21.
- Ottesen E. (2017). ISS-N1 makes the First FDA-approved Drug for Spinal Muscular Atrophy. Transl Neurosci, Volumen 26 (8), 1-6. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2017-0001>.

- Taylor P. (2016). Biogen buys into Ionis' nusinersen after positive phase III trial. PMLIVE.
https://www.pmlive.com/pharma_news/biogen_buys_into_ionis_nusinersen_after_positive_phase_iii_trial_1088232
- Disposición 4.622/2012. (2012) .ANMAT. Regimen de accesibilidad de excepción a medicamentos (RAEM).
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2012/Dispo_4622-12.pdf
- Disposición 2.062. (2019). Autorización de inscripción en el REM de Nusinersen. SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD. ANMAT.
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2062-19.pdf
- ANMAT. (2016). ANMAT.
http://www.anmat.gov.ar/ets/Nusinersen_05-12-16.pdf
- SGS. (2019). Acceso al Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME). Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
<https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-estado-nacional-logro-un-acuerdo-innovador-para-garantizar-el-acceso-al-tratamiento-de>
- Resolución 240/2019. (2019). REGLAMENTO para la COMISION NACIONAL PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINA SECRETARIA DE REGULACION Y GESTION SANITARIA
- Resolución 3.041. (2019). CONSENSO SOBRE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL. 12/11/2019.
- Resolución 1.452. (2019). Cobertura del principio NUSINERSEN. SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD. MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL.
- Bielsa H; Morán G; Zerbino M; Ordenavia J; Pont M; Arilla J; Torroba S; Gaggino L; Imperioso A y Ali R. (2022). Marco normativo en salud y la agenda legislativa: una revisión sistemática de la inequidad a través de sus leyes. Ministerio de Salud de Nación. Panel I: CONTEXTO E INTERSECTORIALIDAD EN EL ANÁLISIS DEL SISTEMA DE SALUD PRE-CONFERENCIA REGIONAL DE HEALTH SYSTEMS GLOBAL CONO SUR.
- Goldman, A. (s.f.). Sistema de Salud en Argentina Parte 2.
<https://youtu.be/K9aTjQp7Z0A>
- Ley 23.660. (1989). Régimen OBRAS SOCIALES. 5 enero 1989.
- Superintendencia de Servicios de Salud SSSalud. (s.f.). MINISTERIO DE SALUD.
<https://www.argentina.gob.ar/sss salud>

- Oficina de Presupuesto del Congreso -OPC. (2021). CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA DE SALUD ARGENTINO. Jornada: "¿ES POSIBLE CONSTRUIR CONSENSOS PARA UNA REFORMA DEL SISTEMA DE SALUD?"
 - Resolución 1.048. (2014). Normas generales y el procedimiento para el S.U.R. SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD.
<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-1048-2014-231401/texto>
 - Resolución 1.200. (2012). SISTEMA UNICO DE REINTEGROS (S.U.R.). SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD.
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anejos/200000-204999/202779/norma.htm>
- Martínez M y Timor G. (2014). El Sistema Único de Reintegros. La cobertura de las enfermedades catastróficas en la Argentina.
- Aizenberg M. (2019). Spinraza: el medicamento sin precio que reclaman cientos de familias. MARISA AINSBERG.
<http://www.marisaainzberg.com/2019/04/>
 - TELAM. (2020). El Gobierno interviene para bajar el precio de una droga contra una enfermedad neuromuscular.
 - Corte Suprema de Justicia de la Nación. (2021). Recurso extraordinario interpuesto por la Obra Social de Conductores Camioneros y Personal del Transporte Automotor de Cargas. DIARIO JUDICIAL.
<https://www.diariojudicial.com/public/documentos/000/099/115/000099115.pdf>
 - Rodríguez P. (s.f.). Conceptos económicos clave para abordar la búsqueda de precios más asequibles. En busca de precios más asequibles de medicamentos. Banco Interamericano de Desarrollo. ¿Qué financiar en salud y a qué precio? BID.
 - Tobar F y Sánchez D. (2014.). Avances de investigación. El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR
https://www.fundacioncarolina.es/wp-content/uploads/2014/07/Avance_Investigacion_12.pdf
 - Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. (s.f.). Constitución Nacional. ARGENTINAGOB.
<https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/constitucion-nacional>.
 - Censo. (2022). CENSO.
<https://censo.gob.ar/index.php/censo-2022-resultados-provisorios/>

- Freiberg A, Lafferriere J, Zambrano M. (2019). AGNET and Judicialization in Health in Argentina. Value in Health Regional Issues. Volume 20, pp 36-40.
- CÁMARA FEDERAL DE APELACIONES DE CÓRDOBA. (2018). Autos: "T., L. Y OTRO c/ OBRA SOCIAL AGENTES PROPAGANDA MEDICA Y OTRO s/ENFERMEDADES POCO FRECUENTES. Poder Judicial de la Nación.
- CONSTITUCION DE LA NACION. (1994). Sancionada en 1853 con las reformas de los años 1860, 1866, 1898, 1957 y 1994. ARGENTINA.
- Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio, (2021). Informe de registros de amparos primer semestre de 2021. Ministerio de Salud. BANCOSALUD.
<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-de-registros-de-amparos-primer-semestre-de-2021-de-la-direccion-de-medicamentos>
- Fundación Femeba.(2021). Reflexiones sobre la Judicialización de los Medicamentos de Alto Costo.
- Berardo, M. (2019). La acción de amparo como medio judicial idóneo para la obtención de medicamentos y tratamientos de alto costo. Revista De La Facultad De Derecho. 10(2), pp 214–229.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/refade/article/view/27886>
- Congreso de la Nación Argentina. (s.f.). El Poder Legislativo. CONGRESO.
<https://www.congreso.gob.ar/poderLegislativo.php#:~:text=El%20Poder%20Legislativo%20es%20ejercido,Diputados%20y%20la%20de%20Senadores>
- Bianchi I. (2017 a). PROYECTO DE RESOLUCION.
- Expediente 6156-D-2017. HCDN.
<https://www.hcdn.gob.ar/proyectos/proyectoTP.jsp?exp=6156-D-2017>
- Bianchi I. (2017 b). PROYECTO DE RESOLUCION.
- Expediente 6239-D-2017. HCDN.
<https://www.hcdn.gob.ar/proyectos/proyectoTP.jsp?exp=6239-D-2017>
- Nazario A y Selva S. 2018. PROYECTO DE RESOLUCION.
- Expediente 4373-D-2018. HCDN.
<https://www.diputados.gov.ar/proyectos/proyecto.jsp?exp=4373-D-2018>
- Rach Quiroga A, Masin, M, Frana, S, Vallejos, F, Alvarez Rodriguez, M, Raverta, M, Macha, M, Carol A, Britez, M, Malvarercado V y Alonso L. Expediente Diputados: 2522-D-2019.

- Rovira, J (s.f.). ¿Qué son los precios eficientes y por qué son relevantes para avanzar hacia la CUS. Curso ¿Qué financiar en salud y a qué precio? Banco Interamericano de Desarrollo (BID).
- Glassman A, Giedion U y Smith P. (2017). ¿Qué cubrir y qué no?: Cómo diseñar planes de beneficios para lograr la cobertura universal en salud. Centro para el Desarrollo Global. Washington DC.
- Rubinstein A. (2018). La Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el avance hacia la Cobertura Universal de Salud: Desafíos y oportunidades. Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. REDE TSA.
<https://redetsa.bvsalud.org/2018/11/12/x-encuentro-de-redetsa-buenos-aires-jornada-abierta/>
- Vallejos L. (2020). Entrevista a Ginés González García. Página 12.
<https://www.pagina12.com.ar/244781-gines-gonzalez-garcia-algunos-no-acceden-a-medicamentos-y-ot>
- Gómez T. (2015). La protección de la salud desde la perspectiva de los Derechos Humanos. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Marveya Márquez, M .(2019). Configuración económica de la industria farmacéutica. Actualidad Contable Faces, Volumen 22 (38), 61-100.
- Tobar F, Bürgin Drago T, Hamilton G, Lifschitz E y Yjilof R. (2014). Respuestas a las enfermedades catastróficas 1a ed. Fundación CIPPEC. Buenos Aires.
- Ferrario A, Humbert T, Kanavos P y Pedersen H. (2017). Strategic procurement and international collaboration to improve access to medicines. Bulletin of the World Health Organization, Volumen 95(10), 720–722.
<https://doi.org/10.2471/BLT.16.187344>

Capítulo 5

- Vogler S.(s.f.a). Entendiendo el mercado de los medicamentos. Curso ¿Qué financiar en salud y a qué precio? Banco Interamericano de Desarrollo (BID).
- Zozaya N y Alcalá B. (2018). El acceso a los medicamentos huérfanos. newsRARE. Revista de divulgación científica sobre Enfermedades Raras.
- Ortega Eslava A.(s.f.). Farmacoeconomía. Capítulo 2.11, 599-623
<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap211.pdf>

- Ministerio de Salud y Protección Social. (s.f. a). Regulación de precios de medicamentos. MINSALUD.
<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-regulacion-precios.aspx>
- El Tiempo. (2019). A control de precios, otros 789 medicamentos. EL TIEMPO.
<https://www.eltiempo.com/salud/control-de-precios-de-medicamentos-en-colombia-nuevo-borrador-de-circular-del-ministerio-435902?hootPostID=145914c4f187644a639901feb730a0d2>
- COMISIÓN NACIONAL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS CNPMDM. (2013). Circular 3/2013. (2013). MINSALUD.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-03-de-2013.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (s.f. b.). Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia con corte de Enero a Diciembre de 2019. MINSALUD.
[https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/results.aspx?k=\(\(dcaudience:%22Precio%20controlado%20medicamentos%202019%22\)\)](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/results.aspx?k=((dcaudience:%22Precio%20controlado%20medicamentos%202019%22)))

Capítulo 6

- Regalia F. (s.f.). Decisiones y procesos para lograr más salud con los mismos recursos. En busca de precios más asequibles de medicamentos. Curso ¿Qué financiar en salud y a qué precio?. Banco Interamericano de Desarrollo.
- Together in SMA. (2022). CARE. h
https://care.togetherinsma.ca/en_CA/home.html
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. (2017). Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.). Indication: Treatment of 5q Spinal Muscular Atrophy. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. NCBI.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533397/>
- Health Canada. (2017). HEALTH-PRODUCTS.
<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do;jsessionid=D631C2E05D38FB5F0F455D38DC009CFE?lang=en&code=95389>
- CADTH. (2022 a). CADTH.
<https://www.cadth.ca/cadth-reimbursement-reviews>

- CADTH (2022 b). REIMBURSEMENT RECOMMENDATION Nusinersen (Spinraza). CADTH.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0713%20Spinraza%20Reassessment%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20May%2019%2C%202022_For%20Posting.pdf
- CADTH COMMON DRUG REVIEW. (2017). CADTH.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
- CADTH COMMON DRUG REVIEW. (2019). CADTH.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0576-spinraza-resubmission-pharmacoeconomic-report.pdf>
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde -CONITEC. (2021 a). Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio). Ministério da Saúde. CONITEC.
http://conitec.gov.br/images/Audiencias_Publicas/RelatorioRecomendacaoConitec_Nusinersena_AMEIIeIII.pdf
- Montekio V, Medina G y Aquino R. (2011). Sistema de salud de Brasil. Salud Publica Mex, Volumen 53 (2), S120-S131.
- Díaz M y Pesci S. (2019). Metodología de realización de evaluación de tecnologías sanitarias. Instituto Nacional del Cáncer - 1a ed - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Secretaria de Saúde do Distrito Federal-SSDF. (2019). SUS ofertará medicamento para tratar Atrofia Muscular Espinhal. SAUDE.
<https://www.saude.df.gov.br/sus-ofertara-medicamento-para-tratar-atrofia-muscular-espinhal/>
- RESOLUÇÃO CMED Nº 2. (2004). GOV.
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/air/arquivos/5517json-file-1/view>
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos CEMED. (s.f.). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. ANVISA.
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
- Caetano R, Curi Hauengen R y Garcia Serpa Osorio-de-Castro C. (2019). La incorporación de nusinersena al Sistema Único de Salud: una reflexión crítica sobre la institucionalización de la evaluación de tecnologías en salud en Brasil. Cad. Salud Pública 35, volumen 8. SCIELO.
<https://www.scielo.br/j/csp/a/Fv7D7nRF8DfRXFzCvW7KWbN/?lang=pt>

- Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes M, López-Briz E y Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). (2016). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0
- Maia Silva C. (2019). Uma análise do medicamento spinraza – judicialização da saúde. CONTEUDOJURIDICO.
<https://conteudojuridico.com.br/consulta/artigos/54017/uma-analise-do-medicamento-spinraza-judicializacao-da-sade>
- PORTARIA Nº 1.297. (2019). DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, Edição 112 (1), 125.
- Pinto M, Santos M y Trajman A. (2016). Umbral de costo-efectividad: ¿una necesidad para Brasil? J Bras Econ Saúde, Volumen (8), 58-60.
- CONITEC. (2021 b). MS decide la Incorporação da nusinersena al SUS, para pacientes com o tipo II da doença AME. CONITEC
<http://conitec.gov.br/pacientes-com-ame-tipo-ii-ganham-opcao-de-tratamento-com-incorporacao-do-nusinersena-ao-sus>
- Choconta L, Cortes A, Pardo N, Marente A, Milan S, Rivera C, Suárez-Obando F, Rodríguez C, Ruiz E y Gómez J. (2019). Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. IETS.
- Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. (2019). Regulación de Precios de Medicamentos. Secretaría Técnica de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. MINSALUD.
<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-regulacion-precios.aspx>
- LEY 1.751. (2015). Regula el derecho fundamental a la salud. Disponible en:
http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1751_2015.html
- LEY 1.753. (2015). Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018 “Todos por un nuevo país”. CONGRESO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA. Disponible en:
<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=61933>
- Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud- ADRES. (s.f.). ADRES.
<https://www.adres.gov.co/portal-del-ciudadano/portafolio-de-servicios>
- Vogler S. (s.f. b.). Políticas para conseguir precios más justos. Curso ¿Qué financiar en salud y a qué precio? Banco Interamericano de Desarrollo (BID).

- CNPMDM. (2013). Circular 3/2013. MINSALUD.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-03-de-2013.pdf>
- El Tiempo. (2019). A control de precios, otros 789 medicamentos. EL TIEMPO.
<https://www.eltiempo.com/salud/control-de-precios-de-medicamentos-en-colombia-nuevo-borrador-de-circular-del-ministerio-435902?hootPostID=145914c4f187644a639901feb730a0d2>
- Resolución 3.512. (2020). ADRES. Procedimiento de verificación, control y pago para los medicamentos que contengan el principio activo nusinersen.
- Department of Health and Aged Care -DHAC. (2020). Life-saving Spinal Muscular Atrophy medicine to be made available to Australian babies. HEALTH.
<https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/life-saving-spinal-muscular-atrophy-medicine-to-be-made-available-to-australian-babies>
- The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). (2020 a). Nusinersen: Solution for injection 12 mg in 5 mL; Spinraza®. Public Summary Document (PSD) PBAC Meeting. PBS.
<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/nusinersen-solution-for-injection-12-mg-in-5-ml-spinraza>
- Anónimo. (2019). Nusinersen (Spinraza®) en atrofia medular espinal. BRISA/RedTESA ID: biblio-1007098.
- PBS.(2018). Nusinersen: Solution for injection 12 mg in 5 mL; Spinraza®. Public Summary Document (PSD) PBAC Meeting.
- COMPARE. (2018). A report benchmarking Australia’s access to new medicines. MEDICINESAUSTRALIA.
https://www.medicinesaustralia.com.au/wp-content/uploads/sites/65/2020/11/MA_Compare-final.pdf
- PBS. (2020 b). How Pharmacists Claim Reimbursement: Information Required. PBS.
https://www.pbs.gov.au/info/healthpro/explanatory-notes/section1/Section_1_7_Explanatory_Notes
- Healthdirect Australia (s.f.). Pharmaceutical Benefits Scheme. HEALTHDIRECT.
<https://www.healthdirect.gov.au/pharmaceutical-benefits-scheme-pbs>
- PBS. (2019). Public Summary Document –PBAC Meeting. 6.05 NUSINERSEN.

- Facey K, Espin J, Kent E, Link A, Nicod E, O'Leary A, Xoxi E, van de Vijver I, Zaremba A, Benisheva T, Vagoras A y Upadhyaya S. (2021). Implementing Outcomes-Based Managed Entry Agreements for Rare Disease Treatments: Nusinersen and Tisagenlecleucel. *PharmacoEconomics*, Volumen 39, 1021–1044.
- Scott S, Armitage R y Thompson J. (2018). Budget 2018: Spinal muscular atrophy drug Spinraza to be added to Pharmaceutical Benefits Scheme. ABC. <https://www.abc.net.au/news/2018-05-06/spinal-muscular-atrophy-spinraza-pharmaceutical-benefits-scheme/9731138>
- Brocal N. (2019). El medicamento más caro del mundo, pero no el más costoso. *El Mundo*.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS. (2017). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>
- Ministerio de Sanidad. (2022). Comisión Permanente de Farmacia. Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal.
- Hernández C. (2020). Jornada sobre avances en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras. Instituto de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III.
- Arganda C. (2018). Medicamentos huérfanos: camino regulatorio hasta llegar al paciente. *Diariofarma*.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2018). Tratamiento farmacológico de tratamiento de pacientes con AME 5q con el medicamento spinraza®
- Farmaindustria. (2019) ¿Quién fija el precio de los medicamentos en España?
- Gaceta Médica. (2018). Biogen destaca el “buen acuerdo” alcanzado para Spinraza.
- Diario Enfermero. (2018). Sanidad autoriza la financiación pública del primer fármaco para la atrofia muscular espinal.
- Grubert N y MORSE Consulting. (2018). PHARMACEUTICAL MANAGED ENTRY AGREEMENTS. Lessons Learned from Europe, the United States, Canada and Australia

- Rosa F. (2018). Cruz inaugura, con Spinraza, una nueva era en financiación de fármacos. *Diariofarma*.
- Marques J. (2018). ¿Por qué cuesta 400.000 euros un medicamento? Llegan a España las nuevas terapias. *El economista*.
- MINISTERIO DE SANIDAD. (2021). Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. SECRETARIA DE ESTADO DE SANIDAD
- Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari M, Espinosa García S, Fernández-Ramos J, García Campos O, Gómez-Andrés D, Grimalt Calatayud M, Gutiérrez Martínez A, Ibáñez Albert E, E Kapetanovic García S, Madruga-Garrido M, Martínez-Moreno M, Medina Cantillo J, Melián Suárez A, Moreno Escribano A, Munell F, Nascimento Osorio A, Pascual-Pascual S, Povedano M, Santana Casiano I y Vázquez-Costa J. (2022). Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME). *Neurología*, Volume 37 (3), 216-228.
- Statens legemiddelverk. (2017). Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskeltrofi (SMA) Vurdering av innsendt dokumentasjon. LEGEMIDDELVERKET. <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/N/Nusinersen%20-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf>
- Statens legemiddelverk. (2016). The Norwegian health care system and pharmaceutical system
- Magelssen M, Rasmussen M, Wallace S y Førde R. (2021). Priority setting at the clinical level: the case of nusinersen and the Norwegian national expert group. *BMC Med Ethics*, Volumen 22(1):54. doi: 10.1186/s12910-021-00623-5.
- Sykehusinnkjøp. (s.f.). Pharmaceutical Strategy of The Norwegian Hospital Procurement Trust (Sykehusinnkjøp HF)
- Regjeringen Solberg. (2016). Recomendación del Ministerio de Sanidad y Servicios Asistenciales. *Meld. St. 34 (2015–2016)*
- Bordvik M. (2018). Sier ja til Spinraza. *Dagens Medisin*.
- ATMP SWEEDEN. (2020). Health Economics, Pricing & Reimbursement models for ATMPs in other countries.
- National Institute for Health and Care Excellence-NICE. (2018). NICE would welcome further discussions about access to spinal muscular atrophy drug nusinersen.

- SPINAL NEWS INTERNATIONAL. (2018). NICE draft guidance 'minded no' for access to Spinraza for SMA treatment disappoints Biogen.
- Whittal A, Nicod E, Drummond M y Facey K. (2021). Examining the impact of different country processes for appraising rare disease treatments: A case study analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 37(1), E65. doi:10.1017/S0266462321000337
- NICE. (2021). NICE announces more people eligible for nusinersen following review of Managed Access Agreement
- SMA UK. (s.f.). Managed Access Agreement FAQs.
- NICE. (2019). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy.
- Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna S, Cook S y Flanders W. (2017). Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0724-z>
- Cleveland Clinic. (s.f.). Spinal Muscular Atrophy (SMA).
- Zozaya N, Martínez L, Alcalá B e Hidalgo-Vega A. (2017). Evaluación, financiación y regulación de los medicamentos innovadores en los países desarrollados. España, Madrid: Fundación Weber.
- Stahl E. (2009). POLÍTICA DE MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, Volumen 26(4), 537-543.
- FDA. (2016). FDA NEWS RELEASE. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>
- Lioman L. (2019). Por qué los medicamentos en Estados Unidos son los más caros del mundo (y por qué Trump los quiere importar desde Canadá). BBC.
- Appleby J. (2017). Drug Puts A \$750,000 'Price Tag On Life'. KAISER FAMILY FOUNDATION.
- Margaretos N, Bawa K, Engmann N y Chambers J. (2022). Patients' access to rare neuromuscular disease therapies varies across US private insurers.
- Orphanet J Rare Dis, Volumen 17(1):36. doi: 10.1186/s13023-022-02182-3. PMID: 35123543; PMCID: PMC8817582.
- Elvidge S. (2017). Another US insurer places limits on Spinraza coverage. BioPharma Dive news
- Velasquez V. (2022). 6 Reasons Healthcare Is So Expensive in the U.S. INVESTOPEDIA.

- Secretaria de Gobierno de Salud. (2019). Acceso al Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME). Ministerio de Salud y Desarrollo Social. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-estado-nacional-logro-un-acuerdo-innovador-para-garantizar-el-acceso-al-tratamiento-de>
- Disposición 2.062. (2019). Autorización de inscripción en el REM de Nusinersen. SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD. ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2062-19.pdf
- Magonza H. (2022). II Jornada Sistema de Salud. Consejo Profesional de Ciencias Económicas. CABA.
- Glanc M y Del Prete S. (2021). GESTIÓN DEL EN SALUD EN ARGENTINA Un dilema no resuelto.
- Resolución 1.452. (2019). Cobertura de Nusinersen. SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/213349/20190812>
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. (2016). El Estado nacional logró un acuerdo innovador para garantizar el acceso al tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME)
- Secretaría de Gobierno de Salud. (2019). Informe de gestión 2017-2019. Ministerio de Salud
- Pharmabaires. (2016). Spinraza, aprobado por la anmat, cuesta en Argentina más caro que en Reino Unido y Canadá.
- Resolución 202. (2020). Precio máximo de venta del principio activo "Nusinersen. Secretaría de Comercio Interior.
- Resolución 1.453. (2019). Creación de la COMISION NACIONAL PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL. SECRETARIA DE GOBIERNO DE SALUD.
- Resolución 1.380. (2020). Creación del PROGRAMA NACIONAL DE SEGUIMIENTO DE TECNOLOGIAS SANITARIAS TUTELADAS.

Capítulo 7

- Fundación Weber. (2020). El valor del medicamento desde una perspectiva social en Argentina y países de su entorno.

- Norheim O. (s.f.) Visión ética de la priorización explícita. Curso ¿Qué financiar en salud y a qué precio? Banco Interamericano de Desarrollo (BID).
- Lifschitz E, Martich E, Tobar S y Watman R. (2017). Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias en Argentina. Lecciones aprendidas en países de Latinoamérica y Europa.
- Lifschitz E, Catalano H, Hamilton G, Izcovich A, Martich E, Tobar F, Tobar S, Vilosio J y Watman R. (2018). Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias en Argentina ¿Por qué, para qué, cómo? / 1a ed. adaptada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Fundación Sanatorio Güemes.
- Pani L y Becker K. (2021). New Models for the Evaluation of Specialized Medicinal Products: Beyond Conventional Health Technology Assessment and Pricing. *Clin Drug Investig*, Volumen 41(6), 529-537. doi: 10.1007/s40261-021-01041-6.
- Centro de Implementación de Políticas Públicas para la Equidad y el Crecimiento-CIPPEC. (2019). Guía N° 2. ¿Cómo diseñar metas e indicadores para el monitoreo y evaluación de políticas públicas?
- Vogler S, Paris V, Ferrario A, Wirtz VJ, de Joncheere K, Schneider P, Pedersen HB, Dedet G y Babar ZU. (2017). How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy*, Volumen 15(3), 307-321.
- Silverman R, Keller J, Glassman A y Chalkidou K. (2019). Tackling the Triple Transition in Global Health Procurement. Center for Global Development.
- Tobar F, Hamilton G, Laviaga F y Solano R. (2012). DOCUMENTO DE TRABAJO N°100. Un seguro nacional de enfermedades catastróficas: fundamentos para su implementación. CIPPEC.
- Ferreira Maia A. (2021). El dilema de los medicamentos de alto precio: entre el audi y la bicicleta. PHARMABAIREES. <http://www.pharmabaires.com/2187-el-dilema-de-los-medicamentos-de-alto-precio-entre-el-audi-y-la-bicicleta.html>.
- López D. (2022). Superintendente de SSSalud. El sistema de Salud argentino. Políticas de Estado en salud. ¿Cuál es el Plan Estratégico según los distintos actores? ACAMI)
- Resolución 1.380. (2020). Creación del PROGRAMA NACIONAL DE SEGUIMIENTO DE TECNOLOGIAS SANITARIAS TUTELADAS.
- D'Silva A, Kariyawasam D, Best S, Wiley V, Farrar M y NSW SMA NBS

- Study Group. (2021). Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Developmental medicine and child neurology*, Volumen 64(5), 625–632. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15117>.
- Muntadas Rausei J. (2021). Cribado neonatal en atrofia muscular espinal: un desafío para cambiar la historia natural. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires*, Volumen 41(2), 71-78.
 - INFOBAE. (2022). “Más de 40 enfermedades congénitas”: instan a ampliar la pesquisa neonatal.
 - Shih S, Farrar M, Wiley V y Chambers G. (2021). Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Volumen 92, 1296-1304.
 - CIPPEC. (2019). Guía N° 2. ¿Cómo diseñar metas e indicadores para el monitoreo y evaluación de políticas públicas?
 - Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio. (2021). Informe de gestión.
 - Messina N y Ledesma F. (2022). Poster Experiencia del Programa Nacional de Tecnologías Sanitarias Tuteladas con la inclusión de nusinersen para la Atrofia Muscular Espinal. PRE-CONFERENCIA REGIONAL DE HEALTH SYSTEMS GLOBAL CONO SUR. Ministerio de Salud de la Nación.

E D I C I O N E S

Fundación  Sanatorio Güemes