



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA EN SISTEMAS

INNOVACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA TECNOLOGÍA

**PRINCIPALES FACTORES DE LOS MODELOS DE INNOVACIÓN EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS Y
ESTRATEGIAS PARA EL CASO DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:

LUIS ADAIR PÉREZ MAYÉN

TUTOR PRINCIPAL

M. en C. VÍCTOR MORALES LECHUGA

Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dra. Olvera Treviño Ma. De Los Ángeles

Secretario: M. C. Alpizar Ramos María del Socorro

1^{er}. Vocal: M. C. Morales Lechuga Víctor Manuel

2^{do}. Vocal: Dr. Víctor Gerardo Ortiz Gallardo

3^{er}. Vocal: Dr. José Sámano Castillo

Facultad de Química, UNAM

TUTOR DE TESIS:

M. C. Morales Lechuga Víctor Manuel

FIRMA

Tabla de Contenido

Tabla de Contenido	1
1. Introducción	3
1.1. Descripción de la problemática	4
1.2. Importancia de la investigación.....	5
1.3. Objetivos, hipótesis y alcances generales de la Investigación.	7
1.4. Metodología	8
2. Marco Teórico.....	10
2.1. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos.	10
2.2. Modelos de innovación	14
2.3. Factores clave y actores involucrados.....	18
2.4. Marcos Regulatorios alrededor del mundo	21
2.5. Marco regulatorio en USA	23
2.6. Marco regulatorio en Europa.....	25
2.7. Marco regulatorio en Japón.....	29
3. Diagnóstico de la situación en México.	32
3.1. Marco Regulatorio en México y las principales disposiciones del sistema de salud.	32

3.2.	La estrategia de innovación e I&D en Medicamentos huérfanos.....	40
4.	Modelos de I&D y Comercialización de MH.	43
4.1.	Modelos de innovación y gestión de la tecnología relacionados con la producción y desarrollo de Medicamentos Huérfanos.	44
4.2.	Experiencias Internacionales.....	52
4.3.	Experiencias Nacionales	58
4.4.	Caracterización de la industria farmacéutica mexicana relacionada con medicamentos huérfanos y su evaluación (análisis FODA).	63
5.	Propuestas de modelos y estrategias que impulsen la investigación y el desarrollo de estos medicamentos en el país.	72
5.1	Establecimiento y diseño de esquemas y estrategias para promover los procesos de innovación en el caso de la industria farmacéutica mexicana de MH.	72
5.2	Propuesta de mecanismos de colaboración para incentivar los procesos de innovación en el caso de la industria mexicana de MH.	84
	Conclusiones	89
	Recomendaciones para futuros trabajos.....	91
	Bibliografía	92

1. Introducción

La salud pública es un tema en el que nos relacionamos como individuos y sociedad y que nos involucra a todos de manera muy significativa. Existen dentro del universo de las enfermedades conocidas, un grupo escaso y muy diversificado de enfermedades denominadas “enfermedades raras” debido a sus características particulares, tales como una muy baja prevalencia de casos en la población y una escases e insuficiencia de tratamientos que cubran las demandas de los pacientes que las padecen. Para dichas enfermedades, se han desarrollado algunos estudios y tratamientos a los que se les denomina: medicamentos huérfanos, por tratarse de tratamientos enfocados precisamente a tratar este tipo de enfermedades, a los cuales generalmente la industria suele considerar en la mayoría de los casos poco rentables o con escasa información disponible para poder evaluar su rentabilidad.

La innovación es una actividad presente en la mayoría de los casos de éxito dentro de las actividades comerciales y sociales del ser humano a través del tiempo, el proceso que se tiene que hacer para consolidar los nuevos desarrollos y el trabajo de investigación científica en productos o servicios que aporten valor comercial. A través del tiempo, se ha visto que la innovación conduce el crecimiento y ayuda a abordar los desafíos sociales del ser humano (OCDE, 2010).

Los modelos de innovación son de crucial importancia en el fomento y el desarrollo de tratamientos capaces de mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades raras, pues todavía hay mucho camino por recorrer desde la identificación y comprensión de las enfermedades, hasta la investigación y el desarrollo de estrategias que posibiliten el desarrollo de tratamientos para muchas de las enfermedades raras aun sin atender, debido a diversas razones económicas, de factibilidad o por desconocimiento de las mismas. El presente trabajo busca ayudar a comprender y analizar los modelos de innovación en el sector farmacéutico relacionados con enfermedades raras y medicamentos huérfanos, con el fin de identificar los factores clave de los modelos de innovación tecnológica que ayuden a plantear

estrategias para impulsar la investigación sobre las enfermedades raras y el desarrollo de medicamentos huérfanos, y así ayudar a mitigar el daño que sufre la población afectada por estas enfermedades.

1.1. Descripción de la problemática.

Al grupo de padecimientos de salud denominados “Enfermedades Raras” (ER), se les define así por su considerablemente baja incidencia en una población determinada, de acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS, 2012). La definición, características cualitativas y parámetros cuantitativos para establecer que es una enfermedad rara, varía en diferentes lugares del mundo. En Europa y en México, por ejemplo, se definen con una incidencia de 5 o menos personas por cada 10,000 habitantes en estas regiones, mientras que Japón define la incidencia de una enfermedad rara en menos de 4 personas por cada 10,000 habitantes y en Estados Unidos, clasifican a las enfermedades raras con una incidencia menor de 200,000 ciudadanos estadounidenses, lo cual nos indicaría una cantidad de 6 personas por cada 10,000 habitantes aproximadamente.

La gravedad e importancia de las enfermedades raras se puede observar por su impacto asociado en conjunto con su tasa de mortalidad asociada. En la Unión Europea, por ejemplo, se ha postulado que las enfermedades raras son un problema de salud pública, porque afecta a muchos millones de ciudadanos en el mundo, a los que hay que atender, ya que estas personas afectadas tienen muchos problemas además de un alto índice de mortalidad (FEMER , 2019).

Por otro lado, la falta de conocimiento es otro tema de gran importancia relacionado con la problemática de las enfermedades raras, pues se ha declarado que para muchas de estas llamadas enfermedades no se llevan a cabo tratamientos adecuados para tratar eficientemente la enfermedad (Heras, 2017), y esto ocasiona que año con año se incremente la cantidad de enfermos detectados, situación que confirmaría las estimaciones de una organización

dedicada al apoyo de pacientes con enfermedades raras llamada *Global Gene Project*, la cual menciona que existen más de 300 millones de personas en el mundo afectadas por una enfermedad rara (globalgenes, 2019).

Algunas organizaciones dedicadas al apoyo para pacientes con ER en México señalan que estas enfermedades poco frecuentes generan situaciones complejas tanto de salud como económicas para millones de personas en el mundo debido al alto costo, en algunos casos por la alta capacidad especializada que requiere el diagnóstico, lo cual conlleva en ocasiones a buscar personal especializado para cada padecimiento, lo cual también involucra un gasto extra por parte de los pacientes (FEMEXER, 2019) (Andrés & Zabala, 2019).

1.2. Importancia de la investigación.

La presente investigación tiene como objetivo analizar los modelos de innovación en el sector farmacéutico relacionados con las enfermedades raras y su diagnóstico, prevención y tratamiento. Se espera que sirva de apoyo a la investigación y sea un recurso más para especialistas en el tema, agentes de gobierno o industriales interesados, estudiantes del tema, o toda persona civil involucrada con algún padecimiento clasificado como enfermedad rara, pacientes y/o familiares

Se identifican a lo largo del presente trabajo los principales factores de éxito y fracaso en los procesos de desarrollo y distribución de medicamentos huérfanos en el sistema de salud, con lo cual se busca plantear estrategias que impulsen la investigación y el desarrollo de estos medicamentos, particularizando en el contexto mexicano. Con esto se espera ofrecer alternativas de escenarios y posibilidades que mejoren la información disponible, y apoyen e incentiven la generación de I&D de medicamentos huérfanos en México bajo esquemas de innovación colaborativa.

La presente investigación es muy importante para el campo de la salud pública, ya que nos permitirá explorar mejor algunos aspectos centrales sobre las enfermedades raras y diversas problemáticas que de ellas se originan en la sociedad, tal y como lo es el desconocimiento de estas enfermedades.

Con el objetivo de identificar interrogantes que puedan profundizarse en futuras investigaciones y que ayuden en problemáticas específicas al beneficio de los pacientes para determinadas enfermedades, ya sea por falta de desconocimiento en determinados temas, o a la falta de especialización en general sobre el tratamiento y la atención de las enfermedades raras.

Una mayor investigación y conocimiento de estas favorecerá en un futuro la disponibilidad de diagnósticos adecuados y efectivos a buen tiempo, además de que se busca un mayor acceso y alcance a los medicamentos requeridos.

De acuerdo con la EURO CERD, se han estimado un retrasos significativos en el diagnóstico, que en ocasiones se prolongan hasta por 10 años, en parte por algunos problemas respecto a las políticas sanitarias enfocadas en las enfermedades raras y la escases de experiencia en el campo, en algunos casos, estas problemáticas ocasionan que la enfermedad evolucione provocando un mayor deterioro del paciente además de que con el paso del tiempo, nazcan más personas afectadas por falta de consejo genético, pues muchas de estas enfermedades se han detectado como genéticas y hereditarias (EURO CERD, 2014).

Por otro lado, es necesario mejorar la información disponible en México respecto a las estadísticas sobre la población con padecimientos de baja prevalencia, pues aún hay poca información disponible y en ocasiones los trabajos de recopilación de datos de interés se suele frenar por distintos interés, sin embargo, un banco de información poblacional nacional nos ayudaría bastante a tener mejor información e incluso estimar costos de tratamientos para diferentes enfermedades, con lo cual podría establecerse un presupuesto o programas

destinados a tratar éstas enfermedades o incluso reducir los tiempos de identificación y caracterización de las enfermedades raras desconocidas en el país.

1.3. Objetivos, hipótesis y alcances generales de la Investigación.

Los objetivos generales del presente trabajo son analizar significativamente los modelos de innovación en el sector farmacéutico relacionados con las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Identificando los principales factores que influyen en su desempeño como factores de éxito o de fracaso. Y así poder plantear estrategias que puedan mejorar la atención de las enfermedades raras, así como la investigación y el desarrollo de estos medicamentos huérfanos, contribuyendo en lo posible a mitigar las problemáticas de salud pública generadas, haciendo un énfasis particular en el caso del sistema de salud mexicano.

Así, la Hipótesis planteada es que es posible identificar y caracterizar un modelo de innovación tecnológica, que sea de utilidad en la I&D de medicamentos huérfanos. Con el objetivo de incentivar ideas y mejorar el desarrollo de investigaciones que puedan ayudar y mejorar la atención de estas enfermedades, y que dicho modelo sea aplicable en el caso del sistema de salud pública en México.

Las Metas particulares por alcanzar son:

- Caracterizar los modelos de innovación y de negocio de medicamentos huérfanos para atención de enfermedades raras.
- Identificar casos existentes en México en el desarrollo de MH y analizar los modelos de innovación y de negocio presentes, con ello hacer un análisis FODA de esta parte del sector de la industria farmacéutica.
- Identificar en la medida de lo posible, modelos de innovación e investigación en contribución al desarrollo y el acceso tratamientos para tratar enfermedades raras en el

país, y así poder realizar una propuesta de valor estratégica para el fomento y apoyo de las diversas etapas de los procesos de innovación e iniciativas de negocio para el desarrollo de medicamentos huérfanos bajo conceptos innovación colaborativa.

1.4. Metodología

El presente trabajo se llevó a cabo utilizando una metodología cualitativa de investigación. La cual consistió en una recopilación bibliográfica de fuentes académicas, libros, reportes y documentales de carácter gubernamental con acceso público respecto al tema de los modelos de innovación, la salud y su relación con la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos, además se consideraron experiencias nacionales e internacionales con el fin de establecer si es posible identificar o diseñar un modelo de innovación y de negocio de medicamentos huérfanos para la atención de enfermedades raras en México.

La investigación resalta aspectos relevantes para el sector mexicano en cuanto a la salud pública y la problemática que conllevan los padecimientos de enfermedades raras en el país. Los puntos específicos por desarrollar para la presente tesis fueron la clasificación y observación de los modelos de innovación documentados y su relación con el sector farmacéutico y modelos de negocios, así como los intereses y las vinculaciones entre los ejes Industria-Gobierno-Ciencia, destacando aspectos y propuestas encaminadas a la cooperación para el desarrollo de medicamentos huérfanos y el acceso a la población que los necesita.

Se realizó un análisis FODA, para la clasificación y análisis de elementos involucrados en nuestros puntos de interés, el análisis FODA se realizó reuniendo características consultadas en diversas fuentes de información documentada en publicaciones académicas, noticias, libros de consulta y reportes de instituciones gubernamentales y privadas, con el fin de identificar los aspectos fundamentales en cada uno de sus 4 factores correlacionándolos además con los actores involucrados en el caso de estudio, los cuales se definieron desde el

principio como la industria, el sector gobierno y los centros de investigación científico-tecnológica partiendo de los 3 ejes propuestos y sus vinculaciones.

Con el fin de establecer la propuesta de valor, se caracterizaron los modelos de innovación y de negocio comparándolos en función de sus características generales, tales como el tipo de modelo generacional al que pertenecen, las acciones realizadas en cada modelo y su utilidad o ventajas que presentan para la sistematización de un proceso con el fin de adaptar un modelo con el caso del sector de salud pública de México.

2. Marco Teórico.

2.1. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Alrededor del mundo no hay una definición única y estandarizada para enfermedad rara (ER), también conocida como enfermedad huérfana, la definición específica varía de acuerdo con la legislación de cada región y país, pero en términos generales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define una enfermedad rara como una enfermedad que tiene una baja frecuencia de incidencia en la población (OMS, 2012).

Recopilando y analizando algunas de las diversas definiciones para “enfermedad rara” con variantes de la OMS, se observa que hay algunas diferencias en cuanto a la frecuencia considerada en cierta región, además algunas incluyen elementos como la gravedad de las manifestaciones y/o la disponibilidad de tratamientos para atenderlas.

En general la prevalencia considerada en las definiciones utilizadas en la literatura médica y los diferentes programas nacionales de salud fluctúan entre prevalencias alrededor de 1 por cada 2,000 personas, como es el caso de Europa, a 1 por cada 10,000 habitantes en el caso de Taiwán, o incluso se establecen de acuerdo con el número de afectados absolutos únicamente en una región en particular, como es el caso de Estados Unidos, Japón o Australia (ICORD, 2012).

En Estados Unidos, el acta de enfermedades raras de 2002 define una enfermedad rara como cualquier enfermedad o condición que afecte a menos de 200,000 personas dentro de los Estados Unidos, lo que equivale aproximadamente a 1 por cada 1,500 personas estadounidenses (US Government, 2002).

En Japón, la definición legal señala que una enfermedad rara es aquella que afecta a menos de 50,000 pacientes, lo que equivale a 1 por cada 2,500 personas en Japón (Orphanet,

2019). Mientras que la Unión Europea (UE) define como enfermedad rara a aquella, de origen genético o adquirido, con peligro de muerte o invalidez crónica y cuya prevalencia en la población general sea inferior a 1 en 2,000 individuos (EUROCERD, 2014).

La UE estima que existen más de 7,000 enfermedades raras a nivel global, y que hay 30 millones de ciudadanos europeos afectados, además establece que cerca del 80% de las enfermedades raras es de origen genético, muchas veces, son crónicas y ponen en riesgo la vida. En el caso de México en el diario oficial de la federación (DOF) de marzo de 2017 se define una enfermedad rara cuando afecta a 5 o menos personas por cada 10 000 habitantes (DOF, 2019).

De acuerdo con la OMS y con la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), las enfermedades raras son, en su mayor parte, crónicas y degenerativas, además el 65% de estas patologías son graves e invalidantes y se caracterizan entre otras cosas por comenzar en etapas muy tempranas o precoz de la vida (2 de cada 3 aparecen antes de los dos años), en la mitad de los casos por un déficit motor, sensorial o intelectual, y que a su vez en uno de cada tres de éstos casos se origina una discapacidad en la autonomía del individuo. Y en casi la mitad de los casos el pronóstico vital está en juego, por su alta mortalidad presentada.

Algunos portales de organizaciones involucradas en el tema como Orphanet o CIBERER mencionan otras problemáticas importantes que provocan las enfermedades raras, entre esas problemáticas se mencionan las siguientes (FEDER, 2018):

- Son enfermedades hereditarias y habitualmente van a iniciarse en edad pediátrica.
- Tienen carácter crónico, muchas veces progresivo, y con frecuencia se acompañan de deficiencias psicomotoras.
- Requieren estudios genéticos muy especializados.
- Necesitan seguimiento multidisciplinar y coordinación entre centros y servicios.

- Tienen escasa rentabilidad para los Sistemas Nacionales de Salud.
- Escasa disponibilidad de medicamentos, o ser de baja rentabilidad para la industria.
- Los pacientes con enfermedades raras requieren necesidades especiales de cuidado, rehabilitación y apoyo familiar.
- Desconocimiento y desinformación de los profesionales de salud.
- Complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva sobre la mayoría de las enfermedades.
- Ausencia de terapias y tratamientos.
- Tienen alta morbi-mortalidad.
- Altos niveles de discapacidad o dependencia de otras personas.
- Fuerte carga económica y familiar.
- Problemas educativos y laborales.

La Unión Europea sugiere además que dentro de la definición de “enfermedad rara”, se considere la condición de tener un alto impacto en la mortalidad y/o producir graves deficiencias en la vida de la persona afectada (Posada & Martín, 2008), pues en ocasiones conllevan otros problemas como escaso conocimiento en algunas enfermedades, degeneración crónica de la salud, y una baja accesibilidad a tratamientos por parte de los afectados, los cuales además de pacientes son sus familiares y personas cercanas las que se enfrentan con la problemática de las enfermedades raras.

De acuerdo con la investigación de Posada y colaboradores (Posada & Martín, 2008) , la mayoría de las enfermedades raras afectan a más de un órgano vital, presentan un alto grado de complejidad diagnóstica, además de ser progresivamente debilitantes. Sin embargo, aunque la esperanza de vida de los pacientes con enfermedades raras sea significativamente reducida, se menciona también que algunas enfermedades pueden ofrecer una calidad de vida aceptable siempre y cuando se diagnostiquen a tiempo y se sigan adecuadamente los tratamientos disponibles.

Debido a que las ER son enfermedades de baja prevalencia, con altos grados de complejidad y gran variabilidad, hay muchos obstáculos e inconvenientes metodológicos para su investigación y posteriormente el desarrollo de procedimientos diagnósticos que sean precisos, pues además de que las muestras de sujetos para su estudio son pocas, éstos pueden encontrarse tan alejados y dispersos, lo cual dificultaría aún más el adecuado estudio evolutivo de las enfermedades y el desarrollo de instrumentos que ayuden a agilizar los procesos que diagnosticarían tempranamente enfermedades raras.

En el caso de las ER, el promedio de tiempo estimado que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas hasta la consecución de un diagnóstico es de 5 años aproximadamente, y de acuerdo con las cifras de FEDER, en uno de cada cinco casos llegan a transcurrir hasta 10 años o más entre la aparición de los primeros síntomas y su diagnóstico (FEDER, 2018).

Las consecuencias del excesivo tiempo que tardan algunas enfermedades en ser diagnosticadas pueden conllevar problemáticas en los pacientes, pues cómo muchas enfermedades son crónicas, la enfermedad sigue avanzando sin recibir algún tipo de tratamiento, el deterioro físico, mental y social del paciente va a mermar las posibilidades del paciente de superar el padecimiento y pueden llevar incluso a afectar a la confianza que se les dé a los sistemas de salud públicos y privados.

A pesar de las problemáticas ya mencionadas respecto al diagnóstico oportuno de las enfermedades raras, en algunos casos hay métodos que a pesar de que aún requieren el progreso y algunas mejoras tecnológicas de apoyo, comienzan a colaborar con ésta difícil tarea de diagnóstico oportuno, un ejemplo es una prueba denominada cuantificación de metabolitos en fluidos biológicos (Nagore, Lacalle, & Arteche, 2008), que se realiza en pacientes previamente seleccionados en base a la sospecha clínica, dicha prueba es útil para diagnosticar errores congénitos del metabolismo (ECM), los cuales son un subgrupo de alteraciones fisiológicas dentro del grupo de las enfermedades de base genética.

Por otro lado, además de que las enfermedades raras son de muy baja prevalencia, también existe la problemática de que en la mayoría de los casos la falta de tratamientos y medicamentos adecuados para su tratamiento es insuficiente.

A los tratamientos que ayudan tanto al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades poco frecuentes se les conoce como “medicamentos huérfanos”, por ser dirigidos a un grupo menor del mercado, se ha observado que la industria muestra poco interés para desarrollar y poner a disposición estos productos dirigidos a un pequeño sector de la población, por lo que en ocasiones a pesar de contar con información al respecto, los medicamentos para tratar ciertas enfermedades no suelen ser desarrollados por la industria farmacéutica por razones de rentabilidad económica ya que se consideran no viables.

Los medicamentos huérfanos son un asunto de salud pública y deberían de producirse como un compromiso social, pues responden a las necesidades de la población en general. Sin embargo, en términos económicos de acuerdo con el portal de Orphanet, se piensa que desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad rara no permite recuperar el capital invertido para su investigación (Orphanet, 2019).

2.2. Modelos de innovación

Hay diversas posturas sobre la definición de innovación, de acuerdo al contexto y su interpretación en determinadas situaciones, como en el contexto de la investigación y el desarrollo tecnológico, lo cual es de utilidad para el desarrollo de medicamentos huérfanos, se define como el proceso de llevar una idea con potencial innovador desde un nivel de maduración tecnológica basada en la “TRL” (*Technological Readness Level*) (NASA, 2012), en etapas tempranas como lo puede ser de la 1 a la 3, a un nivel de TRL 6 o superior (OCDE y Eurostat, 2005), (Fuente Francisco, 2010).

En la actualidad, diversas organizaciones han reunido esfuerzos para estandarizar el conocimiento y estudio de la innovación tecnológica en diferentes sectores de la economía (Gault, 2016), reuniendo una serie de metodologías, procesos y manuales, tales como *The Frascati Manual* (OECD, 2015), El manual de Oslo (OCDE y Eurostat, 2005), y el manual de patentes (OECD, 1994). E incluso a nivel político y gubernamental, las innovaciones se han reconocido como piedras angulares para el desarrollo futuro de cualquier nación, (Tariq Al Hawi, 2018).

La importancia de la innovación ha tomado cada vez más importancia en la competitividad y la supervivencia de las compañías (Porter Michael E., 2011), el papel de la innovación es clave para conseguir los objetivos tanto a corto, mediano y largo plazo, por ello la buena administración de la innovación cobra a su vez tal importancia, misma que incluso se representa en los modelos de innovación que siguen apareciendo con diversas características con el paso del tiempo.

Los modelos de innovación (MI) son herramientas visuales descriptivas sobre las actividades registradas en el proceso de innovación a seguir para lograr los objetivos y misión de las organizaciones que los implementan. Se utilizan en la gestión y administración de la calidad, lo utilizan tanto organizaciones privadas como organizaciones públicas con la finalidad de conseguir los mejores resultados posibles de acuerdo con sus metas y objetivos específicos previamente definidos.

Los estudios sobre los modelos de innovación han evolucionado constantemente desde su aparición, y cada vez son más numerosos y diversos, algunos estudios han encontrado que un factor clave para cualquier proceso de innovación exitoso es la existencia de un “riguroso proceso de administración de la innovación” (Barry Jaruzelski, 2005), el cual debería incluir tanto las maneras de administrar y gestionar los recursos invertidos en la innovación, así como su evolución y el proceso de evaluación de los resultados a corto y largo plazo, por lo que se requieren cada vez fuentes de datos y recursos más complejos, razón por la cual los

modelos de innovación más recientes en general se han vuelto más completos y efectivos, pero a la vez más complejos de incorporar y poner en práctica en la mayoría de las organizaciones.

Esto nos conlleva a definir que en general un modelo de innovación efectivo debería de tener por lo menos las características de ser organizado y manejable, estar bien estructurado y ser flexible con respecto al ambiente que lo requiera para una adecuada administración.

La evolución de los modelos de innovación a través del tiempo nos permite categorizarlos por generaciones (Rothwell, 1994), han evolucionado en complejidad y dinamismo desde la primera generación con los modelos lineales por etapas orientados a la generación de la tecnología y los de segunda generación enfocados a las necesidades de mercado, posteriormente se presentaron modelos que ya incluían retroalimentación en sus respectivas etapas, por lo que dejaron de ser lineales, y después dejaron de enfocarse en modelos de innovación con etapas aisladas unas de otras, pasando a los modelos integrales y con etapas dinámicas en la cuarta generación, los cuales además ya no eran necesariamente horizontales, por lo que la complejidad también se incrementó.

Para la quinta generación, resalta la importancia de la búsqueda de la innovación efectiva y comienza la tendencia a la innovación de redes, la cual ha tenido una considerable aceptación e influencia en la literatura e investigaciones contemporáneas, y han evolucionado incluso respecto a la manera de colaboración y de comunicación entre las etapas del proceso en la sexta generación de los modelos de innovación llamados de “Innovación Abierta” (C. Cheng, 2014).

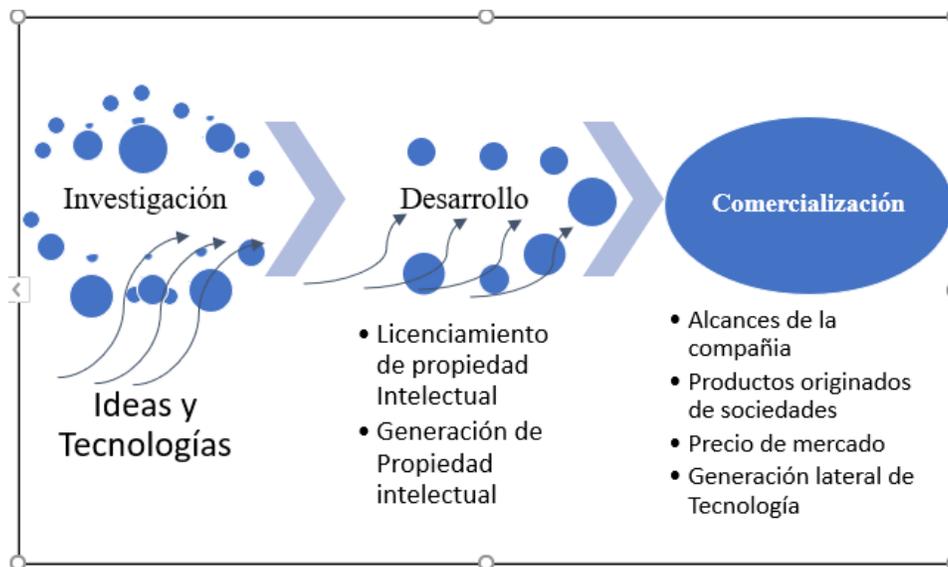
En las siguientes figuras 1 y 2, se muestran ejemplos de los modelos de 5ta y 6ta generación respectivamente tomados de (Tariq Al Hawi, 2018).

Figura 1. Modelo de Innovación de redes. (quinta generación).



Fuente: Adaptación de Tariq Al Hawi, en “Innovation Models for Public and Private Organizations: A Literature Review”.

Figura 2. Modelo de Innovación abierta. (sexta generación).



Fuente: Editado de “Innovation Models for Public and Private Organizations: A Literature Review”.

El estudio y la comprensión de los modelos de innovación es de crucial importancia para nuestra investigación, pues es en el proceso de innovación en dónde se espera llegar a una estrategia que sirva para impulsar el desarrollo de los MH analizando y caracterizando dichos modelos de innovación utilizados por la industria farmacéutica.

2.3. Factores clave y actores involucrados

Asumiendo la problemática que puede observarse por la su baja rentabilidad en el mercado para los medicamentos huérfanos, estos suelen ser costosos para aquellas familias que los necesitan en la mayoría de los países, lo cual conlleva algunas problemáticas respecto a la accesibilidad de los medicamentos huérfanos, por lo que identificar aquellos factores que inciden directamente en el costo de su desarrollo y otros factores como los ambientales o actores involucrados en el proceso resulta fundamental para nuestra investigación.

Es por ello que en primera instancia, destacamos la participación del gobierno, la industria farmacéutica y especialistas, ya sea profesionales de la salud o académicos provenientes de los centros de investigación y desarrollos principalmente de instituciones de educación superior y centros de investigación científica y tecnológica.

Respecto al papel de los gobiernos, es una responsabilidad social realizar planes estratégicos y de incentivos para estimular el desarrollo de dichos fármacos en favor del bienestar social y de salud, los gobiernos tanto regionales como nacionales deben plantear planes de acciones estratégicas que garanticen la salud y el bienestar de la población incluyendo a éste selecto grupo de personas afectadas en los planes de salud pública, valiéndose de investigaciones y evaluaciones científicas, económicas y técnicas, con el fin de impactar positivamente en el bienestar social.

Dentro de las estrategias mencionadas en la literatura, las cuales pueden abordarse para cumplir con estos objetivos de salud pública, se encuentran las negociaciones con la industria

sobre las prioridades en la financiación, las campañas de sensibilización e información independientes sobre el aporte terapéutico de los nuevos medicamentos entre profesionales sanitarios y sociedad civil, la financiación selectiva basada en su innovación y valor terapéutico añadido (OPS, 2009).

La industria, por su lado, debe ser parte de la solución del problema que se genera en la poca oferta de los medicamentos huérfanos, sus intereses respecto a la obtención de beneficios comerciales podrían ser compatibles con los objetivos sociales y gubernamentales de regulación sanitaria. La industria farmacéutica, en este sentido, tiene un papel importante y una responsabilidad social para garantizar la accesibilidad de aquellos productos que origina y comercializa. Su interés por maximizar beneficios e ingresos no puede verse contrastado por su responsabilidad social en favor de la salud pública (Aragon & Morales, 2015).

La instauración de instrumentos de cooperación entre el sector farmacéutico y el gobierno resultan claves para el éxito en el desarrollo de nuevos medicamentos, un ejemplo es un caso de estudio en la región panamericana, donde se mencionan como alternativas de solución los presupuestos farmacéuticos prospectivos cerrados o los contratos de riesgo compartido, en los cuales gobiernos e industria acuerdan los detalles de la retribución sobre ciertos medicamentos de alto costo en relación con determinadas variables ya sea de: efectividad, volumen de ventas, y resultados en salud, éstos son mecanismos que plantean la necesidad indudable de negociaciones y entendimiento entre ambos actores (OPS, 2009).

Los profesionales encargados de las políticas públicas de salud, tienen también un papel clave ante la problemática de los medicamentos de alto costo, como lo son algunos de los medicamentos huérfanos, pues deberían de asegurar con ayuda de los instrumentos adecuados, el uso racional de medicamentos. La falta de transparencia y conocimiento sobre la disponibilidad de mercado y los precios de los medicamentos hace que exista una falta de sensibilidad ante su distribución adecuada en algunos casos (Moreno & Ojeda, 2011).

Los ciudadanos y su concientización sobre el buen uso de los medicamentos también son parte importante del proceso de racionalización de los medicamentos huérfanos, pues al tener baja demanda, el costo de producirlos suele ser elevado, y es indispensable para su aprovechamiento un adecuado uso, lo que sugiere evitar desperdicio de medicamentos y usarlo con respecto a la indicación médica señalada, los ciudadanos también debemos ser conscientes en todo momento sobre los retos ante los que se enfrentan los sistemas sanitarios para la producción y comercialización de algunos medicamentos, en particular cuando hablamos de medicamentos huérfanos.

En algunos instrumentos que regulan la demanda, los ciudadanos participan; ya sea con aportaciones voluntarias como campañas de educación o sensibilización de las enfermedades. Estos instrumentos son clave para afrontar los retos del acceso a los medicamentos de manera efectiva. La sociedad civil organizada ante la problemática que genera la poca oferta de medicamentos, puede ayudar a identificar soluciones para un mejor acceso a los medicamentos huérfanos, pues son un foco de atención en el cual el gobierno suele voltear a ver, bajo presión social en favor de la salud pública.

2.4. Marcos Regulatorios alrededor del mundo

La articulación entre los sectores de salud, industria, ciencia y tecnología en el desarrollo de medicamentos huérfanos es de vital importancia para el bienestar social, respecto a las políticas públicas, los medicamentos no constituyen solo una preocupación sanitaria, sino también de crecimiento económico al tratarse de bienes comerciales de producción industrial (OPS, 2009), lo cuales pueden impulsarse mediante estrategias de crecimiento económico, que involucraría a la innovación tecnológica en el sector salud y a las políticas públicas sobre la innovación y el desarrollo de medicamentos huérfano.

Tanto la política industrial, la política de ciencia y tecnología y la política sanitaria constituyen los vértices de un triángulo estratégico que deben ser articulados en la formulación de las políticas farmacéuticas a nivel nacional y regional. Las enfermedades huérfanas no habían tenido mucha participación dentro de las legislaciones en materia de salud hasta hace una década, con la nueva era de la información y las nuevas tecnologías, el conocimiento acumulado y el acceso a información ha crecido en gran medida, incluyendo en el sector salud, es por ello que en muchos países ya se han puesto en marcha medidas legislativas para el reconocimiento de enfermedades raras y su reconocimiento y apoyo dentro del marco jurídico en materia de salud pública.

Uno de los países que mostró iniciativas para incorporar a las enfermedades raras en su marco jurídico, fue Estados Unidos en 1983, con la ley pública número 97-414 (U.S Gov, 1983), en esta acta, el concepto de “medicamento huérfano” se menciona por primera vez oficialmente, dicho concepto no cubre solamente productos farmacéuticos o biológicos, sino también aparatos médicos y productos dietéticos relacionados con enfermedades consideradas huérfanas. Posteriormente otros países se fueron sumando a la normatividad en materia de enfermedades huérfanas, e incluso la Organización mundial de la Salud (OMS) hoy en día considera los avances mundiales sobre enfermedades raras en su agenda de legislaciones en materia de salud pública (OMS, 2019).

Algunas de las principales naciones que han mostrado interés en las enfermedades raras y han impulsado de algún modo la investigación y el desarrollo en el campo de las enfermedades raras son EUA, la Unión Europea y Japón. La información recopilada sobre sus regulaciones respecto a la normatividad legal sobre el desarrollo de medicamentos huérfanos se recapitula en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1 Normatividad legal sobre el desarrollo de medicamentos huérfanos en Estados Unidos de América, La Unión Europea y Japón.

País	Nombre del documento	Formas en la que se relaciona con la I&D en MH
EUA	Acta publica 97-414	<ul style="list-style-type: none"> • Definición por prevalencia de las ER. • Establece requisitos para el ingreso y solicitudes de nuevos medicamentos huérfanos. • Incentivos fiscales a los patrocinadores desde el desarrollo hasta la comercialización del medicamento huérfano, tales como: <ul style="list-style-type: none"> • Investigación: créditos fiscales para la investigación clínica. • Asistencia técnica durante el proceso administrativo de registro, así como simplificación de procedimientos. • Garantía de exclusividad de 7 años después de la aprobación para la comercialización del MH.
UE	Reglamento sobre medicamentos huérfanos (Resolución CE n°141/2000) La regulación de medicamentos huérfanos. La comisión de comunicación sobre	<ul style="list-style-type: none"> • Los objetivos actuales de las legislaciones europeas son: • Incentivar a la industria farmacéutica y biotecnológica para llevar a cabo la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos. • Incluir a pequeñas y medianas empresas (PYME'S) en el desarrollo de estos medicamentos en sectores especiales.

País	Nombre del documento	Formas en la que se relaciona con la I&D en MH
UE	enfermedades raras en Europa.	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementar y fomentar el conocimiento acerca de estas afecciones, su ambiente, mejorar la comunicación y colaboración transnacional entre los diferentes centros de investigación, las instituciones, los pacientes.
Japón	Ley farmacéutica del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (Kosei-rōdō-shō). Revisión de 1993.	<ul style="list-style-type: none"> • La enfermedad para que se solicita el uso del medicamento debe ser incurable. No debe haber tratamiento alternativo posible, o la eficacia y seguridad esperadas del medicamento propuesto deben ser excelentes en comparación con los otros medicamentos disponibles. • El número de pacientes afectados por esta enfermedad en Japón debe ser menor de 50,000 en el territorio japonés, lo cual corresponde con la máxima incidencia de cuatro por diez mil.

Fuente: Elaboración propia usando información recopilada de: Eurodis. (2019), FDA (2019) y el Parlamento Europeo. (1999)

2.5. Marco regulatorio en USA

En EUA, en el año 1983 se firmó el Acta sobre medicamentos huérfanos, en la cual se define un medicamento o fármaco huérfano con relación a la frecuencia de la enfermedad, la cual es indicada según la población de Estados Unidos únicamente (U.S Gov, 1983), posteriormente se creó la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD por sus siglas en inglés) dentro de la Administración de medicamentos y alimentos (FDA por sus siglas en inglés), la OOPD está a cargo de promover la disponibilidad de productos eficaces seguros para el tratamiento de las enfermedades raras (FDA, 2019).

La enmienda de la ley sobre medicamentos huérfanos de 1988 define con mayor precisión la incidencia de las enfermedades raras, y establece un límite de prevalencia de

menos de 200,000 individuos estadounidense (FDA, 2019), lo que es equivalente a 7.5 individuos por cada 10,000 personas de acuerdo con su población regional, respecto al reconocimiento de los medicamentos huérfanos, la FDA establece las documentaciones establecidas para el ingreso de solicitudes de nuevos fármacos centrados a estas enfermedades.

De acuerdo con la información proporcionada en el portal de Orphanet, los medicamentos huérfanos son usados en enfermedades o circunstancias que ocurren tan poco frecuentemente en USA, que no es razonable esperar que el coste de desarrollo y disponibilidad en USA de un medicamento para esa enfermedad o afección sea recuperado de las ventas de tales medicamentos (Orphanet, 2019).

Alguna literatura resalta además que respecto al desarrollo de medicamentos huérfanos, las compañías farmacéuticas tienen derecho a recibir incentivos que incluyen subvenciones fiscales, apoyo a la investigación, exenciones o reducción de tarifas, exclusividad de mercado entre otros, con el objetivo de respaldar la disponibilidad en el mercado de los productos huérfanos y evitar que se abandonen los proyectos o se retrasa su desarrollo (Giannuzzil Viviana, 2017).

Los incentivos considerados claves para la comercialización sobre productos huérfanos en la legislación estadounidense son la exclusividad de mercado del producto por 7 años, créditos en impuestos de hasta 50% en el caso de los costos de desarrollo clínico, además de procesos de designación de medicamentos sin costo, apoyo gratuito en asistencia técnica de parte de la oficina de desarrollo de productos huérfanos y subvenciones para el desarrollo de medicamentos huérfanos financiadas con fondos públicos del estado (U.S Gov, 1983).

Por otro lado, se promueve la accesibilidad a medicamentos huérfanos para pacientes antes de otorgarse una aprobación de comercialización. En algunos casos se puede obtener el uso compasivo, un tratamiento de investigación del nuevo fármaco (T-IND por sus siglas

en inglés) bajo ciertas condiciones específicas, tales como amenaza de muerte por parte del paciente, o la falta de existencia o disponibilidad otro tratamiento para la enfermedad a tratar.

2.6.Marco regulatorio en Europa

Históricamente el primer texto legislativo oficial de la Unión Europea sobre enfermedades raras es el “Reglamento sobre medicamentos huérfanos”, también conocido como “Resolución CE n°141/2000” publicado el 16 de diciembre de 1999 (Parlamento Europeo, 1999), el cual estableció un procedimiento centralizado de la Unión Europea (UE) en la designación de un medicamento huérfano ofreciendo incentivos a las compañías para llevar a cabo la investigación, desarrollo y comercialización de los medicamentos huérfanos, debido al pensamiento de que los medicamentos huérfanos no generan tantos beneficios como los medicamentos destinados a una mayor población de pacientes (Eurodis, 2019), se ha mencionado además que desde el año 2000 se han concedido 1,469 declaraciones de medicamentos huérfanos y 103 autorizaciones de comercialización (Eurodis, 2019).

La Agencia Europea de Evaluación de Medicinas (EMA por sus siglas en inglés), ha colaborado cercanamente con entidades industriales con el fin de ofrecer los incentivos requeridos para estimular el desarrollo de medicamentos huérfanos, y hacer disponible rápidamente, medicamentos para las enfermedades raras con un nivel de calidad equivalente al que se requiere para cualquier otra enfermedad.

Se estableció una política común europea de medicamentos huérfanos mucho después que, en los Estados Unidos, debido a la división del territorio y sus diversas competencias en lo que se refiere a Sanidad, pero el 16 de diciembre de 1999, el Parlamento y el Consejo Europeo (CE) adoptaron la resolución n°141/2000 sobre medicamentos huérfanos, la cual estaba inspirada en la regulación de los Estados Unidos.

Entre los principales objetivos, se indicaba incentivar a la industria farmacéutica y biotecnológica a desarrollar y comercializar medicamentos huérfanos, y la creación de un Comité de Productos Médicos Huérfanos (COMP por sus siglas en inglés) incluido en la EMEA, este comité se responsabiliza de estudiar las solicitudes para designar a los medicamentos como huérfanos, y aconsejar y asistir a la comisión en cuestiones referentes.

De acuerdo con la regulación europea nº141/2000, sólo se pueden designar como “medicamentos huérfanos” aquellos con uso en humanos. Por lo tanto, no es aplicable a medicamentos veterinarios, aparatos médicos, suplementos nutricionales y productos dietéticos, y posteriormente los medicamentos designados como huérfanos en la Unión Europea son registrados en la Comunidad de registro para Productos Médicos Huérfanos.

A nivel europeo, actualmente hay tres documentos publicados que son considerados clave pues establecen un marco político de acción en el campo de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos:

- a) La regulación de medicamentos huérfanos.**
- b) La comisión de comunicación sobre enfermedades raras en Europa y**
- c) La recomendación del consejo sobre acción en el campo de las enfermedades raras**

- a) La regulación de medicamentos huérfanos.**

Documento en el cual se propuso establecer los criterios para la designación de medicamentos huérfanos en la UE y describe los incentivos como la exclusividad de mercado por 10 años, o el apoyo en la asistencia de los protocolos de registro, acceso al procedimiento centralizado para la autorización de comercialización para alentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades raras; esta regulación ha sido anunciada como un éxito por algunos informes

(Plaza, 2018), en los cuales se hablan de un aumento continuo y progresivo de las autorizaciones de medicamentos huérfanos desde el año 2000, además de reportar que los laboratorios pueden beneficiarse de ayudas fiscales, colaboración de I&D e innovación y autorizaciones de exclusividades para diez años en el desarrollo de medicamentos huérfanos.

b) La comisión de comunicación sobre enfermedades raras en Europa.

El cual ha tratado y procurado cerca de 36 millones de ciudadanos de la Unión Europea con enfermedades raras. Esta comunicación se centra en tres áreas principales:

- Mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las enfermedades raras,
- Apoyar las políticas sobre enfermedades raras en los Estados miembros para una estrategia global coherente, y
- Desarrollar la cooperación, la coordinación y la regulación de las enfermedades raras a nivel de la UE.

La comisión de comunicación reconoció el potencial para maximizar el alcance de la cooperación y el apoyo mutuo en esta difícil área en toda Europa, y expresó su intención de ayudar a los estados miembros a implementar sus propias estrategias nacionales y regionales para enfermedades raras. A través de la estrategia general presentada en este documento, se espera que los pacientes y las familias afectadas por enfermedades raras reciban un beneficio tangible de la integración europea independientemente de la región europea a la que pertenezca el paciente.

c) La recomendación del consejo sobre acción en el campo de las enfermedades raras.

Este documento incluye planes y estrategias nacionales para responder a las enfermedades raras, mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las enfermedades raras, fomentar una mayor investigación sobre enfermedades raras y forjar enlaces entre centros de

experiencia y profesionales en diferentes países a través de la creación de redes de referencia europeas con el fin de compartir conocimientos y experiencia y, cuando sea necesario, identificar dónde deben ir los pacientes cuando no se les pueda ofrecer dicha experiencia. De aquí se recalca la importancia del papel de las organizaciones de pacientes para su efectivo tratamiento.

Un importante logro de las organizaciones europeas es la implementación de un programa de acción comunitario sobre enfermedades raras (Comisión Europea), incluidas las enfermedades genéticas, para el período comprendido entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2003, con el objetivo de garantizar un alto nivel de protección de la salud en relación con las enfermedades raras, en los lineamientos de éste programa se prestó atención específica a mejorar el conocimiento y facilitar el acceso a la información sobre estas enfermedades, y como resultado, las enfermedades raras fueron también una de las prioridades mencionadas en el segundo programa de acción comunitaria en el campo de la salud para el periodo 2008-2013, denominado: “Juntos por la salud: un planteamiento estratégico para la UE (2008-2013)”.

En la región europea, la concesión de la aprobación para la comercialización de un medicamento huérfano no significa que el medicamento está disponible inmediatamente en los países europeos. El organismo encargado de la aprobación para la comercialización de medicamentos huérfanos en Europa es la EMA, y para posibilitar su comercialización primero debe decidir cuál será el estado de comercialización dentro de cada país, y después el fármaco pasará por varias etapas en cada país para condicionar su gestión, y generalmente su precio.

Los fármacos que son usados exclusivamente en los hospitales son registrados en la lista de productos admitidos por la comunidad y serán de aspecto gratuito, sin embargo, los acercamientos particulares de cada país con su legislación hacen el acceso a los medicamentos huérfanos sea un asunto complejo y en la mayoría de los casos muy lento.

Por otra parte, el acceso temprano a cualquier medicamento para los pacientes es posible antes de que se conceda la respectiva autorización para la comercialización por la industria farmacéutica que lo desarrolla, a menudo durante la tercera fase del ensayo clínico (Merck Sharp & Dohme, 2019), en el cual el paciente debe expresar su consentimiento antes de someterse a cualquier prueba, y debe estar informado previamente por los profesionales sanitarios sobre los beneficios y riesgos a los que se expone participando en la investigación.

Sobre este último caso existen dos variantes respecto a la situación comercial del medicamento huérfano en Europa:

- Existe una solicitud de aprobación para su comercialización, o ha sido enviada por la compañía farmacéutica encargada de desarrollar el medicamento en el país pertinente. Entonces la compañía pide una aprobación temporal de la autoridad administrativa para un grupo de pacientes, también conocido como autorización de uso compasivo en algunos países europeos, que es válida para un intervalo de tiempo determinado dependiendo del país.
- El médico pide a las autoridades administrativas una aprobación reguladora temporal nominativa, que es válida para pacientes específicos identificados por su nombre y para un periodo de tiempo determinado en el país considerado.

2.7. Marco regulatorio en Japón

En Japón el límite de incidencia para clasificar una enfermedad rara es de menos de 4 individuos por cada 10,000, y aunque no existen datos oficiales sobre el número de japoneses que sufren alguna enfermedad con estas características, se estima que cada año nacen más de 10,000 niños con patologías de esta índole en el país asiático (Orphanet, 2019).

El 1 de octubre de 1993, el gobierno japonés revisó la ley farmacéutica para introducir unos apartados especiales relativos a la investigación y desarrollo de medicamentos

huérfanos. Teniendo en cuenta las problemáticas de salud y económicas que generan las enfermedades raras, Japón tomó medidas para subsidiar el tratamiento de 56 patologías raras que afectan a su población pretendiendo llegar a 200 en los próximos años mediante una millonaria inyección de recursos y la promoción de investigación científica (Biblioteca del Congreso Nacional de Chile , 2014).

Entre los 127 millones de personas que hoy viven en Japón, hay más de 700,000 que sufren alguna enfermedad poco frecuente, cifra suficientemente importante para que el gobierno de Japón decidiera implementar el "Programa de tratamiento e investigación de enfermedades raras" (*Specified Disease Treatment Research Program* o *Tokutei Shikkan Chiryō Kenkyū Jigyo*) (Biblioteca del Congreso Nacional de Chile , 2014). Dicho programa cuenta con un millonario presupuesto que supera los U\$1.300 millones de dólares anuales para costos médicos e investigación. Este último ítem alcanza los \$125 millones de dólares, que financia becas de investigación y actualmente permite contar con a 275 grupos científicos trabajando en torno al tratamiento de 214 enfermedades raras.

A pesar de que en Japón hay una proporción significativa de compañías multinacionales que comercializan medicamentos huérfanos. Son todavía las PYMES las que constituyen la parte más importante de los distribuidores (Orphanet, 2019). El sistema de medicamentos huérfanos ofrece oportunidades a las compañías multinacionales y PYMES, pero contrariamente a otros países como los Estados Unidos, las compañías de biotecnología, universidades y organismos públicos son menos activos.

En Japón el estatus de medicamento huérfano es otorgado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW por sus siglas en inglés). El examen científico se realiza por el subcomité del Comité de productos Medicinales “*Organization for Pharmaceutical Safety and Research*” (OPSR), la decisión final es remitida a un comité especial, y para recibir la designación de huérfano, los patrocinadores deben facilitar los siguientes datos a las Autoridades:

- Tamaño estimado de la población de pacientes;
- Estudios no clínicos y fase clínica temprana;
- Protocolo de desarrollo;
- El estatus de medicamento huérfano puede ser retirado si no se satisfacen completamente las condiciones de la licencia.

Respecto a los incentivos fiscales propuestos para el desarrollo de medicamentos huérfanos, el gobierno japonés sustenta la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos a dos niveles, administrativo y financiero (Takeda, 2014).

A nivel administrativo los medicamentos huérfanos se pueden beneficiar de un procedimiento de autorización de comercialización por vía rápida, la ley pide prioridad en la evaluación de solicitudes realizadas para indicaciones relacionadas con las enfermedades raras. La organización para la seguridad farmacéutica y la investigación facilita a las compañías farmacéuticas el lanzamiento de medicamentos huérfanos con una consulta sobre protocolos de desarrollo y algunos consejos correspondientes a la preparación de las solicitudes de aprobación.

A nivel financiero algunos fondos gubernamentales están disponibles, como el fondo de medicamentos para reducción de los efectos colaterales y promoción de la investigación, los cuales garantizan la asistencia financiera cubriendo una proporción del gasto dedicado a la investigación y desarrollo de los medicamentos huérfanos. La financiación también abarca las actividades científicas y el asesoramiento en términos de desarrollo, sobre todo en lo concerniente a los ensayos clínicos, además se garantiza una reducción de impuestos del 6% de los costes de investigación y desarrollo, además de la exención de los fondos por financiación pública, y dentro del límite de un 10% del impuesto de la compañía. Las compañías que obtienen beneficios de ventas de medicamentos huérfanos deben devolver una proporción de la subvención otorgada como una contribución a estos fondos.

3. Diagnóstico de la situación en México.

3.1. Marco Regulatorio en México y las principales disposiciones del sistema de salud.

En el artículo 4° de la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, se encuentra establecido que todo ciudadano mexicano legal tiene derecho a la protección de la salud gratuitamente (Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 2019), por lo tanto, estrictamente de manera legal en México, las enfermedades raras por ley deberían de ser atendidas e intervenidas por las instituciones de salud pública del país, sin embargo, se han observado casos de negligencia en cuanto a los tratamientos acertados para tratar éstas enfermedades poco frecuentes (Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran, 6 de Marzo de 2019).

Como una medida que busca la acción para cumplir con dicho objetivo establecido en la constitución política de México, el 19 de enero de 2017, se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el acuerdo por el que se crea la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras (CAERSER) (Diario Oficial de la Federación, 2017).

En dicha publicación del DOF en 2017, se describieron las características esenciales de las enfermedades raras, como lo son su escasa prevalencia en la población igual o menor a 5 personas por cada 10,000 habitantes, su tendencia a la cronicidad y a la discapacidad, algunas problemáticas generales como el desconocimiento del origen de algunas de éstas enfermedades, y por supuesto la ausencia general de tratamientos curativos o modificadores del curso de la enfermedad, por lo que después se hace hincapié en que las condiciones de vida de las personas que las padecen dependen en alto grado de los sistemas de salud públicos y del entorno social, por lo cual hacen relevante la creación de CAERSER, cuyas

características administrativas y de procedimientos se mencionan en la publicación del DOF del 19 de enero de 2017.

Por otra parte, la secretaria de salud en México estima que alrededor de 8 millones de mexicanos viven con alguna enfermedad rara (Secretaría de Salud , 2018), por lo que el sector salud menciona en su portal público de información que ha realizado acciones con el objetivo de prevenir, diagnosticar, tratar e investigar más sobre estas enfermedades raras.

Dentro de las acciones encaminadas a éstos propósitos se mencionan la prueba del tamiz neonatal a recién nacidos establecida como política pública desde la década de los 90 (SSA, 2019), y por otro lado la ya mencionada creación CAERSER en 2017.

De acuerdo con el documento establecido en el DOF para la CAERSER, el objetivo de su administración es integrar adecuadamente la información para el análisis, evaluación y seguimiento de enfermedades raras en México.

Actualmente al mes de enero de 2022, existe un listado oficial y público sobre las enfermedades raras reconocidas en México con 20 enfermedades registradas (Consejo de Salubridad General (CSG), 2019) , dicho informe, forma parte de los planes de actividades y obligaciones establecidos en el reglamento interior de la CAERSER, éste registro de ER se plantea que se complete con información proporcionada por las diferentes entidades involucradas en la atención médica de enfermedades raras y personas en general que soliciten la inclusión de una nueva enfermedad rara no considerada hasta el momento, para lo cual se han establecido los lineamientos para el reconocimiento o exclusión de enfermedades raras (Consejo de Salubridad General , 2018), de la lista de lineamientos publicada, a continuación se mencionan brevemente el proceso y se describen con más análisis los puntos considerados relevantes para nuestra investigación:

- Aspectos referentes al ingreso de la solicitud. Ingreso de solicitud dirigida a CAERSER, identificando a la institución prestadora de servicios de salud que requiera el

reconocimiento sea integrante de la CAERSER, además de agregar la identificación y datos de contacto personal del solicitante.

- Aspectos de la enfermedad a identificar como su nombre asignado de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (organismo identificado con las siglas CIE-10 en su versión más vigente al momento de la solicitud), lo cual es de acorde a lo dispuesto por el Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades y Centro Colaborador para la Familia de Clasificaciones Internacionales de la OMS en México (CEMECE) de la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud.

- Aspectos de la documentación:

Se solicitan para el proceso de definición de una enfermedad rara:

- Datos epidemiológicos de la misma, los cuales deben incluir varios aspectos como la incidencia y prevalencia estimada, descripción de la enfermedad, su historia natural, etiología, el método de diagnóstico, cuadro clínico de la enfermedad, tratamiento, riesgo de mortandad asociada, evolución de la enfermedad, pronóstico de la enfermedad y esperanza de vida para los pacientes con la enfermedad rara a definir.
- Análisis de impacto económico y social de la enfermedad.
- Especialidades médicas que brindan atención a personas con la enfermedad, así como instituciones públicas y privadas prestadoras de servicios que actualmente den cobertura a los pacientes con la enfermedad rara en México.

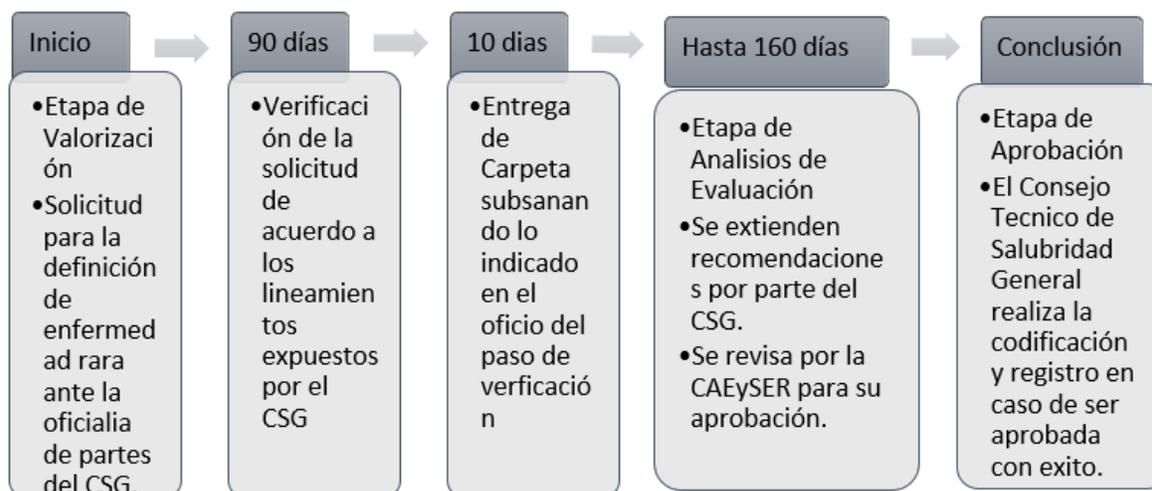
Se menciona en el documento publicado que se deberá cumplir en su totalidad los requisitos, sin excepción alguna. Lo anterior como se ha venido observando a lo largo del presente trabajo, tiende a ser complicado pues es difícil disponer de toda la información de manera precisa, además de que se solicita que la información esté basada en evidencia científica publicada, mientras que las enfermedades raras son un tema emergente, y continuamente se siguen aún estudiando casos nuevos y por lo tanto no hay algún estudio, de

los que ya se cuenta con observaciones y registro, las pruebas tanto clínicas como médicas difícilmente se encontrarán disponibles y publicadas, lo cual genera un problema administrativo en cuanto a la agilidad de los tramites y el acceso a tratamientos que requieren los pacientes con éstas enfermedades raras antes de cumplir con todos los trámites y documentos que las instituciones correspondientes demandan para su reconocimiento.

Una vez que se cumpla con todos los requisitos arriba mencionados y especificados por el Consejo de Salubridad General para el reconocimiento de enfermedades raras, las etapas posteriores para el trámite son la etapa de valoración, la de análisis y evaluación, y de aprobación, en las cuales el Consejo de Salubridad General tiene estimaciones de 90 días para la etapa de valoración, en la cual se verifica la información ingresada, un tiempo de un máximo de 160 días para la segunda etapa, y en caso favorable para la definición de la enfermedad, la tercera etapa es prácticamente instantánea a cargo del pleno del Consejo de Salubridad General.

En la siguiente figura se resume el proceso de definición de enfermedades raras con los tiempos estimados por el Consejo de Salubridad General, desde que se realiza la solicitud, (considerando que ya se realizaron los estudios y pruebas correspondientes) hasta que se le asigna un código de distinción a la enfermedad:

Figura 3. Proceso de definición de enfermedad rara desde el ingreso de la solicitud hasta su aprobación.



Fuente: Elaboración propia con información recuperada del Consejo de Salubridad General (CSG).

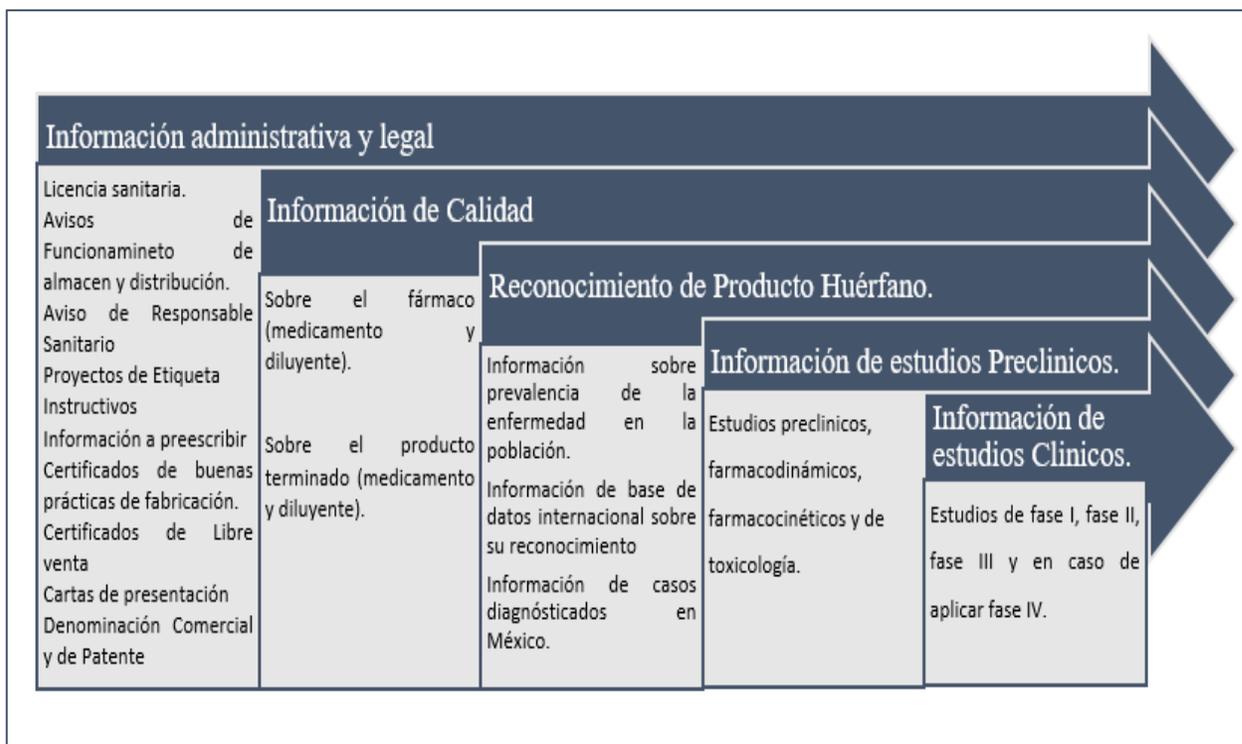
Respecto a los medicamentos huérfanos, en México el organismo encargado de su autorización en cuanto a su uso o comercialización es la COFEPRIS, la cual en su comunicado de prensa 018 (COFEPRIS, 2018), informa que en la administración 2012-2018, se actualizaron al momento 68 medicamentos innovadores para la atención de enfermedades raras, y en el mismo informe se anunció la creación de un comité especial para la atención de las enfermedades raras al interior de la misma COFEPRIS.

De las listas disponibles en el portal de la COFEPRIS sobre los medicamentos huérfanos autorizados (COFEPRIS, 2019), se contabilizaron 19 de los mencionados 68 en conferencia de prensa, por otra parte, los lineamientos del apartado 5.8, sobre la autorización de medicamentos huérfanos, del proyecto de norma oficial mexicana PROY-NOM-257SSA1-2013 (Diario Oficial de la Federación, 2013), se menciona que los medicamentos huérfanos recibirán un reconocimiento de ésta condición y que no serían sujetos de obtener un registro sanitario, por lo que para obtener dicha distinción deberían cumplir con algunas

características técnicas descritas en el documento, cómo lo son la información administrativa legal correspondiente al medicamento, información sobre su calidad, información documentada que lo avale como medicamento huérfano, la cual tiene que ver con información sobre la prevalencia de los caso reportados con la enfermedad a tratar, e información de instituciones públicas de salud en México que hayan tratado con la enfermedad, además de otra información publicada de carácter técnico y científico.

En el apartado 5.8.1.5, de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, respecto al módulo de los estudios clínicos requeridos para su aprobación, se aclara que los medicamentos huérfanos al presentar la peculiaridad de ir destinados a enfermedades con una muy baja incidencia en la población, el número mínimo de sujetos para la realización de estudios clínicos es reducido, y que sin embargo, en la práctica se considera un margen mínimo de individuos para garantizar el producto, por lo que en algunos casos, al no cumplir con ese mínimo margen de individuos, se otorga el reconocimiento del medicamento huérfano como caso excepcional con determinadas reservas y condiciones no especificadas. Por otro lado, se aclara el aspecto de la ética y la no violación de los derechos fundamentales humanos en los ensayos clínicos, tanto para los estudios clínicos de fase 1, fase 2 y fase 3. El siguiente diagrama resume los aspectos relevantes de los requisitos establecidos por COFEPRIS para el trámite de solicitud de reconocimiento de medicamento huérfano:

Figura 4. Procesos establecidos por COFEPRIS para el registro de medicamento huérfano.



Fuente: Elaboración propia con información consultada en COFEPRIS para el registro de medicamento huérfano de acceso digital en la dirección electrónica:

La innovación en la industria farmacéutica es considerada uno de los sectores económicos más importantes de un país, por lo que la innovación en medicamentos está relacionado con el desarrollo y con el mejoramiento en la calidad de vida de los ciudadanos al general mayor salud pública, riqueza tecnológica y empleos de alta calidad, algunos estudios avalan éstas afirmaciones al señalar que aunque no es fácil cuantificar la calidad de vida o la salud pública, hay elementos y pruebas históricas que indican que cada nuevo medicamento incrementa en promedio la calidad de vida al nacer en 5.8 días (Lichtenberg, 2003).

En México se ha señalado que los medicamentos huérfanos pueden considerarse en tres panoramas distintos:

- 1) Como productos terapéuticos para tratar a pacientes que sufren afecciones muy graves y que no se conozca tratamiento satisfactorio disponible.
- 2) Como productos retirados del mercado por razones terapéuticas adversas descubiertas en la fase de farmacovigilancia, o por razones de sustentabilidad económica-
- 3) Otro panorama, aunque menos común para los medicamentos es cuando aparecen como productos para tratar enfermedades raras, pero sin un proceso de investigación previa, por lo que no se permite que estos productos sean patentables.

Para estimular la investigación y el desarrollo en el sector de los medicamentos huérfanos, las autoridades de México han establecido incentivos para las industrias de salud y de biotecnología, los más comunes son la protección de la propiedad intelectual (AMIIF, 2015), además de promover la inversión extranjera mediante el Acuerdo de Asociación Transpacífico (TPP por sus siglas en inglés) (AMIIF, 2016), o algunos otros proyectos más enfocados a la investigación básica, como lo son los programas de estímulos a la innovación del CONACYT(PEI) (CONACYT-SIICYT, 2018).

En el periodo del año 2014 al 2018, la COFEPRIS aprobó 79 medicamentos huérfanos identificados, cifra muy por encima respecto al año 2010, en el cual sólo se contabilizó un caso, esto a pesar de que el proceso desde el descubrimiento de una nueva molécula a su comercialización es largo (10 años de media) (COFEPRIS, 2018), caro (varias decenas de millones de dólares) (Luzzatto, Hyry, & Schieppati, 2018) y con mucho riesgo técnico y rentable.

A pesar de sus condiciones desfavorables, se aprecia que la presencia de medicamentos huérfanos va en aumento y por lo tanto las condiciones se esperan que sean cada vez más

favorables, reduciendo incertidumbres en las condiciones riesgosas como la recuperación de inversión en investigación y desarrollo por parte de nuevos medicamentos.

Respecto a la infraestructura del país, hacen faltan centros especializados para la atención de estas enfermedades, no hay facilidades para el diagnóstico temprano y las instituciones públicas de salud no suelen tener presupuesto para los medicamentos que suelen ser costosos destinados a las pocas enfermedades clasificadas en el país (Secretaría de Salud, 2005).

Por otro lado, la biotecnología ha jugado un papel primordial en la investigación y el desarrollo de medicamentos innovadores, ya que ha permitido que existan grandes avances y que la ciencia médica y que se realicen acciones terapéuticas que conllevan al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento, diagnóstico y seguimiento en beneficio de la calidad de vida de las personas que viven con alguna enfermedad rara.

Aunque se aprecia que el porcentaje de las enfermedades raras existentes que cuentan con algún tipo de tratamiento es apenas del 5%. La AMIIF estima que actualmente hay más de 560 medicamentos en desarrollo y con potencial científico, sin precedentes, lo cual hace que este sea un momento prometedor en el desarrollo de nuevos medicamentos (AMIIF, 2020).

3.2. La estrategia de innovación e I&D en Medicamentos huérfanos.

La investigación en el sector industrial farmacéutico se ve fortalecida por los descubrimientos científicos y tecnológicos que surgen continuamente, a pesar del hecho de que hay una disminución en el número de medicamentos aprobados por instituciones de regulación sanitaria, la I&D en la industria farmacéutica se considera fundamental para el crecimiento económico sustentable de un país (Secretaría de Salud, 2005).

La competitividad en este sector a su vez es considerada clave para el éxito en los objetivos a corto, mediano y largo plazos que se planean (Porter, 2005) ya que se ha observado que la I&D en tecnología farmacéutica permite mejorar la eficiencia y productividad del proceso, así como reducir costos y aumentar otros beneficios, incluyendo sociales como mejorar los niveles de bienestar y salud pública.

Para que el ambiente competitivo sea adecuado para el éxito de la industria farmacéutica, se han señalado factores importantes como la cuestión de la credibilidad y la confianza en las instituciones de regulación sanitaria, como lo serían la COFEPRIS y la Secretaría de Salud para México, la vinculación con universidades y centros de investigación y una adecuada gestión de la propiedad intelectual y la transferencia de tecnología.

En comparación con los medicamentos usados para tratar enfermedades más comunes, el bajo consumo de medicamentos huérfanos resulta poco atractivo para la industria farmacéutica, pues se prevé un bajo mercado, pero al contabilizar el estimado de los pacientes de muchas naciones, se torna económicamente viable. Sin embargo, suelen ser pocos los fabricantes en el mundo, por lo que, para acceder a este tipo de medicamentos, en la mayoría de los casos se deben de importar (Secretaría de Salud, 2005).

El proceso de desarrollo de un medicamento consiste en general en analizar una determinada enfermedad, para poder comprender así sus causas y mecanismos, y una vez comprendido este proceso, seleccionar los principios activos con potencial curativo, ya sea sintetizando o extrayendo el compuesto químico de un precursor, y después comprobar la eficacia de dichos principios activos en seres *in vitro* y animales de investigación antes de poder usarlas en pruebas con humanos. (Secretaría de Salud, 2005).

Al observar de manera integral el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento, observamos que es un proceso largo pues la sustancia activa tarda en promedio entre 8 y 12 años en pasar del laboratorio de investigación a la etapa de comercialización, es riesgoso y

de efectividad incierta, pues aproximadamente sólo una entre más de 5000 sustancias pasa a la fase de desarrollo y comercialización posterior a su descubrimiento y estudios clínicos de fase 1 y 2. Adicionalmente a esto, se estima que los costos de desarrollo y de introducción al mercado de un nuevo medicamento aumentan progresivamente con el tiempo, debido entre otros factores a las rigurosas y más completas pruebas de calidad que se han manejado los últimos años en cuestión de regulación farmacéutica.

Es evidente que se requiere más agilidad en algunos trámites o ajustar las condiciones necesarias para que los permisos del uso, registro, comercialización de estos productos no compliquen su accesibilidad a los pacientes con enfermedades huérfanas, sin embargo hace falta una estrategia que sea también viable y atractiva para los principales inversionistas y para las instituciones de investigación, debido a que el desarrollo de nuevos medicamentos, incluidos los medicamentos huérfanos, requiere de grandes esfuerzo y de un interés de ayudar a los pacientes en general, intereses que se sobrepongan a las posibles pérdidas y riesgos económicos que involucra la I&D de nuevas moléculas.

4. Modelos de I&D y Comercialización de MH.

La industria farmacéutica es un sector muy importante y con abundante tecnología dentro de sus procesos y actividades, se compone por conocimientos científicos y técnicos, procesos especializados de manufactura y diversos sistemas de calidad, comercialización y distribución. Asimismo, se le considera importante en el sector salud por su indudable función social, pues contribuye a mejorar la salud de las personas y a mejorar la calidad de vida de la población (SSA, 2019).

Algunos investigadores afirman que las competencias tecnológicas de las empresas del sector farmacéutico internacional se caracterizan por sus capacidades para crear, adaptar y operar procesos químicos, bioquímicos y biotecnológicos; manejar actividades de I+D formales, y construir redes de distribución y comercialización complejas (Gonsen & Jasso, 2000).

El mercado farmacéutico mundial mantiene un perfil de crecimiento de entre el 6% y 7%; las ventas a nivel mundial, desde el año 1996 al año 2008, sus ventas ascendieron a más de 800,000 millones de dólares (Solleiro, Terán, López, Inurreta, & Castillo, 2014), dichas ventas se distribuyen en América del norte con 48%, la Unión Europea con 28%, mientras que en América latina apenas representan el 3.8% del mercado farmacéutica global.

En el 2016, se reportan cifras respecto a la producción de la industria farmacéutica, la cual fue de 750,000 millones de euros, equivalente a unos 870,000 millones de dólares, y Norteamérica continúa siendo la zona geográfica con mayor porcentaje con el 49% de las ventas totales, seguida de Europa (22%) y Japón (8%). Las ventas de Asia, África y Australia constituyen el 16% del total mundial (WHO, 2016).

Los modelos de innovación relacionados con el sector salud deberían incluir planes o estrategias incluye medidas nacionales pertinentes para mejorar la atención de la población, las actividades deben contemplar el diagnóstico, el acceso a tratamientos y terapias, y el

seguimiento de los pacientes durante la evolución o el deterioro de la enfermedad, así como el seguimiento a las reacciones de los medicamentos innovadores que se administren, por lo que la innovación colaborativa y las tecnologías de la información pueden ser herramientas útiles para el cumplimiento de los objetivos en los modelos de innovación.

4.1. Modelos de innovación y gestión de la tecnología relacionados con la producción y desarrollo de Medicamentos Huérfanos.

La industria farmacéutica ha destacado más en los países desarrollados, en donde las políticas y el desarrollo van de la mano constantemente ayudando al crecimiento de la economía local. Sin embargo, en países emergentes de América latina, o en Europa del este, hay algunas limitantes por parte de la población para conseguir algunos medicamentos de calidad para algunas enfermedades, lo cual incentiva algún otro tipo de medicación de baja calidad o practicas medicinales más tradicionales, pero fuera de la legislación autorizada en salud pública para estos países (Guerrero & Jiménez, 2009).

A nivel mundial, el número de nuevos fármacos ha decrecido año con año, pese a que se reconoce que ha mejorado la tecnología para valorarlos y se han diversificado formas para su financiamiento. Las causas probables de éste hecho sugieren que las normas de calidad provenientes de agencias regulatorias son cada vez más estrictas y rigurosas, y por lo tanto, la aprobación de nuevas drogas es más controlada, pero con el beneficio optimista de que se piensa en que los medicamentos disponibles hoy en día son de mayor calidad debido a que su desarrollo esta estrictamente apegado a mejores normas de calidad científicas, éticas y regulatorias durante los ensayos clínicos previos a su comercialización.

Por otro lado, Albert Richards ha clasificó en 1993 a las compañías farmacéuticas en tres grupos (Coombs & Richards, 1993):

1. Multinacionales verticalmente integradas: tienen instalaciones para la investigación, producción y marketing; operan en un mercado global.
2. Especializadas en la innovación: pequeñas firmas biotecnológicas cuyos resultados podrían ser explotados por las grandes compañías farmacéuticas.
3. fabricación de genéricos o imitaciones.

De la clasificación mencionada, solo en los primeros dos casos se aprecia que se realizan importantes actividades de innovación y gestión de la tecnología relacionada con nuevos productos. En el primer caso, la I&D se realiza mayoritariamente de manera interna en las grandes farmacéuticas, mientras que en el segundo caso existe más colaboración con otras entidades para el desarrollo de las innovaciones producidas, al considerarse pequeñas y medianas firmas de biotecnología, es comprensible que los recursos para llevar al mercado los nuevos productos sean insuficientes de manera independiente.

Los modelos de innovación y gestión de la tecnología son importantes para la industria farmacéutica, al considerarse factores clave para la competitividad de este sector industrial. Ya que la gestión de la innovación con éxito se considera una estrategia de supervivencia casi obligatoria para cualquier industria (Drucker P. P., 1985).

Los modelos de innovación se han reportado en la literatura formal por más de 30 años, como es el caso del NRC (Consejo Nacional de Investigaciones por sus siglas en inglés) en 1986, el modelo de Morin y Seurat (Seurat & Morín, 1989), el modelo Gregory (Gregory, 1995), un modelo español propuesto por A. Hidalgo en 1999 (Hidalgo, 1999), o más recientemente propuestos en México, el modelo de Solleiro (Solleiro & Castañón, 2008) o el modelo Nacional de gestión de tecnología e innovación en México por parte del Premio Nacional de Tecnología e Innovación (PNTI, 2018).

Algunas de las actividades mencionadas en los modelos de gestión de tecnología e innovación estudiados, y que se relacionan con la industria farmacéutica en general son el

análisis, la planeación y la realización de inventarios de los recursos y capacidades tecnológicas con las que se cuenta, también se realizan acciones continuas como evaluaciones del potencial tecnológico, vigilancia tecnológica, la protección y transferencia de tecnología (producto, equipo, proceso y operación), gestión de recursos (humanos, financieros, materiales), o la gestión de financiamiento para su plan tecnológico.

En la actualidad, con el advenimiento de la era del conocimiento, la gestión de la tecnológica e innovación se está convirtiendo en una actividad estratégica para el incremento de la competitividad en gran parte de las organizaciones. Asimismo, las actividades de I& D están íntimamente ligadas con el desarrollo nuevos medicamentos, los cuales son procesos necesarios para la innovación farmacéutica, y este es el camino precedente a la comercialización y distribución de medicamentos huérfanos, necesarios para el tratamiento de enfermedades raras.

Sin embargo, la complejidad que se presenta en cada enfermedad catalogada como rara, y el limitado potencial de consumo que tendrá el producto huérfano, plantean difícil la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos productos a gran escala cuando se intenta enfocar el problema desde una perspectiva financiera, usando herramientas similares a las que se usan para evaluar el potencial de medicamentos más comunes.

Algunos autores han propuesto algunas alternativas en las que se podría evaluar y vislumbrar el potencial de estos medicamentos huérfanos desde otras perspectivas además de las financieras, y que están relacionadas con algunos modelos de innovación y gestión de la tecnología más recientes. Algunos ejemplos pueden ser los modelos de análisis de decisiones multicriterio (Aleksandra Baran-Kooiker, 2018), la innovación abierta (Edward S. Dove, 2012) para facilitar y enriquecer el conocimiento de estas enfermedades, o incluso modelos de negocios que se han planteado, como el modelo de riesgo compartido (Artero, Llano, & Poved, 2012) en el cual se busca mitigar las posibles pérdidas tecnológicas por fallas o fracasos en el proceso de I&D de medicamentos huérfanos.

El análisis de decisiones multicriterio (ADMC) es una herramienta de apoyo propuesta para el diseño y evaluación de modelos de innovación enfocados en medicamentos huérfanos y el tratamiento de enfermedades raras, el cual aborda las problemáticas desde diferentes puntos de vista, incluso con múltiples grupos de trabajo de diferentes áreas (Aleksandra Baran-Kooiker, 2018).

El ADMC sería muy útil en el desarrollo de medicamentos huérfanos, pues los criterios comúnmente usados para evaluar la rentabilidad de los medicamentos comunes sugieren tratar a los medicamentos huérfanos únicamente con el enfoque económico de las regalías, excluyendo los beneficios que podrían obtenerse a la salud poblacional en general o los costos de oportunidad, la desventaja de ésta herramienta es que puede conllevar más tiempo la realización de éstos tipo de análisis mientras mayor sea el grupo de involucrados.

Los modelos de innovación abierta se pueden aplicar en diferentes etapas del proceso de investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos, desde las etapas de investigación, hasta las etapas de ensayos clínicos, en la cual sería de mucha utilidad una red de colaboración internacional para poder avalar el número de pacientes que las agencias regulatorias de medicamentos sugieren para su comercialización y distribución.

Sin embargo, de acuerdo con (Edward S. Dove, 2012), si bien es loable su implementación, probablemente también estimulará una variedad de problemas éticos, legales y sociales, incluidos los que giran en torno al consentimiento, la privacidad y la protección de la propiedad intelectual de los descubrimientos científicos.

Respecto al problema de la escasa información disponible hoy en día, una alternativa es la aplicación y el aprovechamiento de la tecnología para la salud humana, los biobancos y las bases de datos están aprovechando cada vez más los modelos de innovación denominados “modelos de innovación abierta”, así como el acceso abierto a la información, el intercambio

de información entre expertos, asociaciones de patentes y recientemente los denominados bio-clusters (Pandey & Desai, 2017) .

Por otro lado, respecto al financiamiento de proyectos que involucren la investigación, desarrollo e innovación de medicamentos huérfanos, se han propuesto modelos de negocios de contratos de riesgo compartido (CRC), en los cuales su finalidad es desplazar el sistema de pago de precios fijos de las tecnologías involucradas en el desarrollo de nuevos fármacos, hacia un sistema de pago de la tecnología por resultados (Artero, Llano, & Poved, 2012).

La experiencia acumulada con CRC para MH es escasa, no se han encontrado evaluaciones rigurosas de sus resultados, aunque resulta una opción a considerar para el desarrollo e investigación de MH. Los CRC pueden ser basados en resultados financieros y en rendimiento o resultados clínicos, presentan interesantes ventajas teóricas, ya que pueden contribuir a fijar precios razonables, ajustados a la efectividad clínica de los MH, ayudar en actividades de farmacovigilancia y reducir el riesgo y la incertidumbre sobre posibles fracasos.

Sin embargo, hay numerosos obstáculos en su diseño, falta de evidencias, implementación y seguimiento que amenazan su difusión. Su principal reto es la articulación de los mecanismos necesarios para mitigar los obstáculos administrativos, y así armonizar sus evaluaciones mediante el respaldo político e institucional necesarios.

En la Siguiete tabla se resumen aspectos importantes de los modelos de innovación analizados, destaca la evolución que han tenido a través del tiempo y la utilidad para los propósitos en la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos, así como sus diferentes enfoques, en los cuales los más recientes se basan más en la cooperación y las alianzas estratégicas con diversos actores y los enfoques económicos y de mercado presentes.

Tabla 2. Características de los Modelos de innovación revisados en la literatura.

Nombre del Modelo	Tipo de modelo (generación)	Entidades participantes y Asociaciones.	Actividades	Factores Clave de competitividad
Modelo de innovación del NRC (Consejo Nacional de Investigaciones por sus siglas en inglés) 1986	Primera Generación (Por etapas)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Industria interna ➤ Academia 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Planeación de capacidades tecnológicas ✓ Administración de la innovación a través de I&D ✓ Producción de tecnologías en productos y procesos ✓ Identificadores de mercado ✓ Evaluación de tecnología 	Enfocado a las necesidades de la administración tecnológica. Y la generación de tecnología.
Modelo de Morin y Seurat (Seurat & Morín, 1989),	Segunda generación (Necesidades de mercado)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Industria ➤ Academia 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Documentación ✓ Mejora de procesos ✓ Protección de la innovación ✓ Optimización ✓ Vigilancia tecnológica 	Integra la tecnología al modelo de negocios. Se enfoque es sobre la aplicación de la tecnología al modelo de negocios y al marketing.
Modelo Gregory (Gregory, 1995),	Tercera generación (retroalimentación)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Industria a nivel organizacional. ➤ Vinculaciones con el cliente y sus necesidades 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Documentación e identificación de la tecnología ✓ Análisis de Tecnología y su importancia en el mercado ✓ Adquisición y asimilación de Tecnología ✓ Protección del conocimiento ✓ Explotación de los recursos tecnológicos generados 	Enfocado al proceso interno operacional de la firma retroalimentándose constantemente con la opinión del cliente. Enfocado a la producción de investigación y desarrollo de Tecnología patentable. Ofrecen una estructura clara y solida sobre el proceso de innovación y la búsqueda de llevar productos tecnológicos al mercado.
Antonio Hidalgo (Hidalgo, 1999).	Cuarta Generación	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Industria 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluación de la competitividad. ✓ Diseño de la estrategia tecnológica. 	Enfocado a una búsqueda de la consciencia tecnológica y de innovación recurrente interna.

Nombre del Modelo	Tipo de modelo (generación)	Entidades participantes y Asociaciones.	Actividades	Factores Clave de competitividad
	(Procesos Integrales)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Centros de investigación externos ➤ Colaboración con otras industrias. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Incremento del patrimonio tecnológico. ✓ Implementación de las fases de desarrollo. ✓ Vigilancia tecnológica. ✓ Protección de las innovaciones. 	<p>La estrategia tecnológica implica evaluar el grado de riesgo implícito, el esfuerzo tecnológico, la administración de recursos financieros y la posición en el mercado.</p> <p>Su organización del proceso es sistemática incluyendo etapas integrales.</p>
Modelo de innovación Conceptual de Solleiro (Solleiro & Castañón, 2008)	Quinta Generación de redes	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Industria ➤ Academia y Centros de Investigación ➤ Políticas Publicas ➤ Vinculaciones colaborativas con: ➤ proveedores ➤ Agentes de mercado. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Documentación e inventario de recursos ✓ Evaluación interna organizacional. ✓ Vigilancia tecnológica. ✓ Asimilación de la Tecnología. ✓ Transferencia de Tecnología. ✓ Administración de proyectos. ✓ Protección de las innovaciones. ✓ Implantación de tecnología. 	<p>La planeación es muy importante para las estrategias tecnológicas.</p> <p>Enfocado a objetivos a corto, mediano y largo plazo.</p> <p>Análisis interno y externo del entorno organizacional.</p> <p>Destaca los valores organizacionales de la empresa.</p> <p>La gestión tecnológica incluye actividades en diferentes direcciones y sectores organizacionales, lo cual es de utilidad para innovar tecnología en diversas áreas y etapas del proceso.</p>
Modelo Nacional de gestión de tecnología e innovación en México (PNTI, 2018).	Sexta Generación (Open inoovation)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Centros de investigación y universidades ➤ Industrias. ➤ Vinculaciones gubernamental es. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vigilancia tecnológica, ✓ Planeación ✓ Habilitar tecnología. ✓ Protección de la Tecnología ✓ Implantación de tecnología ✓ Innovación. 	<p>Sus procesos se dividen en actividades de gestión de la tecnología y procesos de innovación por separado.</p> <p>Se considera un modelo simple con un proceso de gestión tecnológica sistematizado.</p> <p>Muestra los resultados a través del tiempo, permitiendo evaluar el proceso durante su desarrollo.</p> <p>La importancia en el valor del cliente es fundamental.</p>

Nombre del Modelo	Tipo de modelo (generación)	Entidades participantes y Asociaciones.	Actividades	Factores Clave de competitividad
Modelo de Análisis de decisiones multicriterio MADM (Aleksandra Baran-Kooiker, 2018)	Quinta Generación (Redes)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Profesionales independientes o especializados en el área. ➤ Centros de investigación. ➤ Industria. ➤ Sector Gobierno 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Investigación. ✓ Administración de recursos. ✓ Elección, ordenación y clasificación de alternativas. ✓ Evaluación de tecnología. ✓ Administración de recursos tecnológicos y financieros. 	<p>Resulta de utilidad para decidir la financiación y el acceso a nuevas tecnologías, como es el caso de la generación de nuevos medicamentos.</p> <p>Seccionamiento de los recursos, procesos y actividades a desarrollar.</p> <p>Comprensión integral de la situación y las estrategias competitivas.</p> <p>Involucramiento de aspectos sociales como seguridad, eficacia y costo.</p>
Modelo de innovación abierta para fármacos guiados por I&D (Edward S. Dove, 2012)	Sexta Generación (open Inovation)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vinculaciones con la Industria y el gobierno ➤ Centros de investigación públicos y privados. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Investigación masiva y documentada de manera digital principalmente. ✓ Administración de recursos compartidos. ✓ Evaluación de tecnología. ✓ Establecimiento de acuerdos. 	<p>Son de utilidad para facilitar y enriquecer el conocimiento en el sector farmacéutico.</p> <p>Propone un camino rápido y de calidad para la investigación y desarrollo, lo que es de ayuda en la generación de nuevos medicamentos.</p> <p>Por medio de bases de datos poblacionales , se impulsa el descubrimiento y la validación de nuevas tecnologías y su valor agregado a la sociedad.</p>
Modelo de negocios de riesgo compartido (Artero, Llano, & Poved, 2012)	Sexta Generación (open Inovation)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Entidades financieras. ➤ Sector gobierno. ➤ Industria privada. ➤ IES y centros de investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Investigación y análisis de opciones. ✓ Clasificación y elección de alternativas. ✓ Evaluación de tecnología. ✓ Administración de recursos tecnológicos y financieros. ✓ Análisis constante de resultados. ✓ Acuerdos de mercado. 	<p>Impulsa el acceso a los medicamentos por un periodo reglado al mercado.</p> <p>Aportan información valiosa sobre la efectividad de los tratamientos y, por consiguiente, para estudios de efectividad comparada.</p> <p>Ayudan y dan tiempo para tomar mejores decisiones en aspectos financieros como el precio: criterios de eficacia y efectividad relativas, coste-efectividad incremental e impacto presupuestario.</p> <p>Son acuerdos basados en valores sociales como la salud pública.</p>

4.2. Experiencias Internacionales.

En algunos países se han incorporado distintas alternativas para promover el acceso de la población a medicamentos innovadores y estratégicos (Fontana & Uema, 2005). Por ejemplo, en Estados Unidos, Inglaterra, Canadá y Francia entre otras, el fomento hacia la producción de medicamentos de alto costo se realiza bajo una coordinación de los órganos gubernamentales responsables por la política sectorial con el apoyo de instituciones académicas que ven la investigación como un instrumento clave en su desarrollo y prestigio de su nación. En países como los Estados Unidos, los centros con grandes inversiones públicas en investigación básica en salud respecto a tratamientos innovadores se realizan con colaboración del sector privado.

Como ya se ha mencionado, los medicamentos huérfanos son casos particulares cuyo desarrollo y producción tiene características muy independientes de los medicamentos más comunes, los criterios generalmente usados para el análisis y evaluación de medicamentos convencionales incluyen en su gran mayoría criterios de costo y efectividad del medicamento, y únicamente bajo éstos criterios, los tratamientos y medicamentos para tratar enfermedades raras suelen no ser atractivos para considerarse en los planes y proyectos de la industria farmacéutica (Cortés, 2015).

Es recomendable que modelos tradicionales de innovación en medicamentos convencionales usados por farmacéuticas se adapten o rediseñen en coordinación con los diferentes actores involucrados para abordar el asunto y las dificultades que conlleva el desarrollo de medicamentos huérfanos, y a su vez mediante políticas adecuadas, se posible su acceso a más pacientes con enfermedades raras.

Algunas de las herramientas de intervención del gobierno en asuntos regulatorios de medicamentos huérfanos aplicadas de forma coordinada y articulada por las autoridades correspondientes, pueden mejorar el acceso a los medicamentos de alto costo y fuentes

limitadas, como se sugiere en Sudamérica de acuerdo con el documento de la organización panamericana de la salud.

Algunas de las actividades planteadas se mencionan a continuación (OPS, 2009):

- Actividades para el desarrollo de políticas integradas que promuevan la investigación e innovación:
 - Definir prioridades de innovación basada en las necesidades sanitarias.
 - Promover mecanismos para la financiación de la I+D y la transferencia de tecnología
 - Aumentar la capacidad instalada de la cadena productiva y la oferta de productos sanitarios.
 - Movilizar el compromiso político y asegurar la articulación interministerial en el desarrollo e implementación de las políticas farmacéuticas, de ciencia y tecnológica, de industria/economía.

- Actividades para la gestión de la propiedad intelectual orientada a contribuir a la innovación y promoción de la salud pública:
 - Asegurar la incorporación de las flexibilidades de los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) en los marcos legales y regulatorios nacionales.
 - Evitar la perpetuación artificial de patentes o la concesión de patentes no justificadas.
 - Mejorar la calidad de las patentes otorgadas.
 - Mejorar la eficiencia del sistema de patentes: modificar las condiciones y criterios de concesión, basada en la presunción de validez, la transparencia, los mecanismos de oposición de la concesión y otros.

- Evaluar el impacto de los cambios en los derechos de propiedad intelectual sobre acceso a medicamentos a través de la aplicación de diferentes modelos metodológicamente probados.
- Actividades para la evaluación de la innovación e incorporación de nuevas tecnologías sanitarias:
- Establecer un procedimiento regulador para la evaluación de tecnologías sanitarias que determine los criterios y metodologías para los estudios comparables.
 - Fortalecer la capacidad nacional y regional para conducir estudios de evaluación económica.
 - Articular los resultados de la evaluación económica comparativa con los procesos de la regulación de precio y financiación del medicamento.
 - Aplicar los resultados de los estudios comparativos de la evaluación tecnológica y económica como criterio fundamental para la incorporación de las nuevas tecnologías en los sistemas de salud.
- Actividades para realizar una financiación selectiva:
- Regular la demanda para medicamentos definiendo qué productos serán cubiertos por esquemas de financiación colectiva y variando los módulos de copago.
 - Implementar criterios de selección para orientar la cobertura y financiación de los medicamentos.
 - Para los sistemas de copago, diferenciar el nivel de copago en función de la capacidad de pago por parte del individuo y el costo del tratamiento.

La negociación y regulación de precio

- Determinar la capacidad del Estado de negociar precios para productos bajo exclusividad en el mercado y basado en el poder de adquisición del Estado.
 - Evaluar opciones para la regulación de precios para medicamentos de alto costo y fuentes limitadas, basado en criterios para orientar el precio; por ejemplo, el valor aportado del medicamento en relación con los ya existentes y el precio de referencia en otros países.
 - Desarrollar mecanismos transparentes para evaluar y diseminar información sobre precios de los medicamentos, que estén dentro del contexto de competencia o exclusividad.
- Actividades de gestión de compras públicas e insumos:
- Promover la negociación centralizada a nivel nacional con compras descentralizadas para medicamentos de alto costo y fuentes limitadas.
 - Consolidar la demanda en el sector público incorporando las necesidades de la seguridad social y otros actores del sector.
 - Buscar de forma sistemática las alternativas terapéuticas para medicamentos de alto costo, y desarrollar estrategias de negociación por esquemas de tratamiento.
 - Evaluar oportunidades para ejecutar compras públicas entre diversas naciones; por ejemplo, Fondo Rotatorio para la compra de vacunas, o el Fondo Rotatorio Regional para suministros estratégicos de salud pública de la OPS.
- Promoción en el uso racional de medicamentos y la prescripción adecuada:
- Desarrollar y aplicar de forma estricta y como prioridad formularios terapéuticos y guías estándares de tratamiento para los medicamentos de alto costo.
 - Incentivar la prescripción eficiente y eliminar los incentivos subjetivos para la prescripción de los medicamentos que no son los mejores en relación costo-efectividad.

La cooperación para el desarrollo de esquemas que faciliten el desarrollo y la producción de medicamentos huérfanos incluye el seguimiento de procedimientos para la certificación de los medicamentos, en dichos procedimientos se podría profundizar el apoyo en cuestión de investigación, realización de consultorías técnicas o agilidad en los trámites necesarios acelerando los procesos de accesibilidad de medicamentos que se encuentran aún en regulación y/o certificación para su comercialización.

De esta forma en una etapa posterior, se mejoraría el alcance y acceso a estos medicamentos por parte de las personas que las requieran, a su vez se podría mejorar el proceso continuamente, por lo que es importante tener en cuenta los requisitos y pasos para el proceso de certificación de medicamentos.

Por otro lado, también se han realizado cooperaciones gubernamentales para el impulso de la investigación y el desarrollo, un caso es el de España y Japón, que han realizado una fuerte colaboración en investigación biomédica, que pueda colaborar en el diagnóstico oportuno de enfermedades raras.

Manuel Posada, director del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III en España (ISCIII), ha mencionado en conferencias que se está trabajando en la prevención de enfermedades raras desde edades tempranas, apoyándose en un consorcio con Japón del que es socio el ISCIII, y que se basa en tres objetivos (Posada & Martín, 2008):

- 1) El diagnóstico oportuno de las enfermedades raras, para ello, se ha fundado una red internacional (Japón tiene un 30% de éxito en el diagnóstico en este punto).
- 2) La búsqueda de tratamientos y desarrollo de medicamentos.
- 3) El impacto benéfico para la sociedad y el conocimiento de las enfermedades raras.

De acuerdo con la literatura revisada, también se ha observado que las compañías que empezaron a incorporar más regulaciones a sus actividades de I&D mejoraron

significativamente en sus innovaciones y ventas respecto a regulaciones con demasiadas flexibilidades (FDA, 2019) (ICORD, 2012), lo cual se piensa que ocurrió debido a que éstas regulaciones incitan a mejorar los procesos de innovación y a buscar la excelencia en el proceso mejorando calidad.

Otro aspecto interesante se presenta en los modelos de innovación en la industria farmacéutica, en el cual se reporta que en general las empresas pequeñas de biotecnología exploran caminos e investigaciones en más áreas innovadoras que sus competidores más grandes y complejos muchas veces evaden, (Barrera, 2018) (CONACYT, 2017) y esto puede producir colectivamente más investigaciones con significativamente menos recursos, por lo que podría ser un factor para considerar y renovar el o los modelos de I&D farmacéuticos encontrados relacionados con MH. Las tendencias señalan que hay una baja en la producción de tratamientos innovadores y mayores gastos en I&D cada año en las grandes compañías (Arenas & Mauricio, 2019).

Otra alternativa para sobrellevar el problema de la falta de información en los modelos sobre medicamentos huérfanos, es la ciencia ómica (E. Frigolet Maria, 2017), la cual se ha relacionado recientemente con el desarrollo y descubrimiento de medicamentos de características genómicas, particularmente en un tema denominado como “medicina integrativa”, que sugiere el análisis y recopilación de información completa y profunda de ciertas enfermedades, para lo cual la síntesis y recopilación de información es indispensable.

Otro camino para la atención de las enfermedades raras son las terapias farmacológicas personalizables (Ribes, Gonzales, & Justel, 2013), aunque se piensa que todavía son selectivas pues se enfocan en el desarrollo de pruebas de diagnóstico complementarias identificando previamente a los pacientes más adecuados para determinada terapia, en ocasiones con el uso de medicamentos huérfanos, los cuales requieren de numerosos ensayos clínicos que difícilmente se consiguen en la práctica real, sin embargo las bases de datos y

los biobancos representan una de las formas óptimas y rápidas de habilitar la medicina personalizada con plazos de desarrollo reducidos.

Con el objetivo de superar los obstáculos que genera la falta de información disponible y publica en la aplicación y el aprovechamiento de la tecnología para la salud humana, los biobancos y las bases de datos están aprovechando cada vez más los modelos de innovación denominados “modelos de innovación abierta” u “open innovation” (Bogers, 2017), así como el acceso abierto a la información, el intercambio de opiniones entre expertos y asociaciones de patentes.

De acuerdo con la investigación sobre las ciencias integrativas de Edward S. Dove, si bien es optimista su aplicación para la recolección de información, también podría estimular una variedad de problemas éticos, legales y sociales, incluidos los que giran en torno al consentimiento, la privacidad y la protección de la propiedad intelectual. (Edward S. Dove, 2012).

4.3. Experiencias Nacionales

La industria de México, a pesar de contar con un mercado interno muy atractivo, tiene serias limitaciones para el desarrollo tecnológico. Muy pocos recursos se invierten en I&D, y la falta de articulación entre los laboratorios de investigación y la industria provocan que México sólo tenga logros ocasionales en innovación y una dependencia de alta tecnología (José Luis Solleiro, 2014).

El sector farmacéutico es de los más importantes en el mundo y en América Latina, México represento el 2º mayor mercado en la década pasada, esto se asocia con la capacidad de producción de medicamentos de alta tecnología (Secretaría de Economía, 2013), es uno de los sectores con mayor competitividad, y por ende las estrategias de competitividad

basadas en la tecnología e información juegan un papel muy importante en el éxito o fracaso de dicho sector industrial.

En la literatura documental se han postulado diversos enfoques para abordar la cuestión de la inteligencia tecnológica, de las cuales sobresalen dos relevantes al desarrollo de medicamentos huérfanos, uno es el enfoque basado en los recursos (EBR), y otro el enfoque basado en el conocimiento (EBC) (Manzanares & Gómez, 2008).

Por un lado, en el EBR se plantea la estrategia de innovación tecnológica como una trayectoria llevada a cabo por una empresa para desarrollar y desplegar el conocimiento colectivo de la empresa y convertirlo en un activo innovador y con valor agregado para la compañía. (Dosi, 1982) (Christensen, 2001) (Zahra & Covin, 1993). A su vez, en el EBC, el conocimiento también es un activo clave, pues mientras cumpla con ser innovador, único e irremplazable es considerado como el recurso estratégico más importante para la empresa (Drucker, *Managing In Time of Change*, 1995) (Bierly & Chakrabarti, 1996).

Retomando la importancia de las estrategias tecnológicas y de innovación, podemos observar que en ellas se busca administrar y alinear entre otros recursos organizativos, los activos intangibles referentes a la inteligencia tecnológica, y que buscan proponer esquemas para el éxito organizacional en función a los objetivos planteados (Garavelli, Gorgogline, & Scozzi, 2004).

De acuerdo al enfoque de la estrategia organizacional, podemos clasificar la estrategia de innovación tecnológica en 4 tipos, cada compañía puede adoptar una estrategia única para todo su proceso o una combinación de más de una en diversos aspectos de su organización. Las 4 estrategias mencionadas son las siguientes:

- La estrategia del líder tecnológico, que lanza primero al mercado la tecnología innovadora.

- La estrategia del adaptador inteligente, que la copia y en ocasiones ajusta o mejorar de acuerdo a sus propios objetivos.
- La estrategia del primero en adoptar, que la implementa con prácticamente las mismas características del líder, pero lo hace en un tiempo menor que el adaptador inteligente.
- La estrategia del imitador, el cual adapta la tecnología ya probada sin alguna modificación o mejora y después de que ya sea han obtenido resultados positivos con su implementación.

México se ha considerado como uno de los países que siguen una estrategia tecnológica mayoritariamente de imitador, y a pesar de ello, se le considera con un gran potencial en la industria farmacéutica para la innovación (Piedras & Rebolledo, 2013), sin embargo, ha permanecido en la fase de “aprender haciendo” sin evolucionar todavía hacia el desarrollo de industrias líderes en el desarrollo de medicamentos innovadores (Guerrero & Jiménez, 2009). Esto sin lugar a duda está relacionado con los objetivos económicos del sector industrial farmacéutico en México, pues se ha observado una creciente participación de los medicamentos genéricos en contraparte al decremento en el desarrollo de medicamentos innovadores.

La industria farmacéutica internacional ha encontrado que el retorno de la inversión por medio por estrategias de mercado legales y el enfoque en la calidad en medicamentos de pronta liberación de patente, es más alto que los resultados económicos obtenidos de la investigación y el desarrollo de nuevos productos y eso mismo se está aplicando en México al menos desde el año 2009, dónde se aprecia en un estudio (Ernesto Trens Flores, 2009), el impacto que han sufrido de las patentes en medicamentos registradas en el IMPI; y posteriormente en el 2011 con la implementación de la estrategia publica de liberación de medicamentos genéricos el cual elevo la oferta de éstos medicamentos, bajando así la demanda de los medicamentos de patente a pesar de respetar sus garantías de exclusividad (Tépoz & Soto).

Esta situación podría parecer obstaculizadora para la I&D de MH, sin embargo, desde otro enfoque como el que han llevado a cabo en la Unión Europea, parece una oportunidad para darles valor agregado al presentar estímulos fiscales a éstos medicamentos mediante una extensión del tiempo de exclusividad como medicamentos innovadores (EUROCERD, 2014).

En México, todos los medicamentos huérfanos pasan por un proceso de aprobación (DOF, 2013) el cual les es otorgado por la Secretaría de Salud y posteriormente se integran al cuadro básico de instituciones como el IMSS o el ISSSTE para tratar a pacientes con enfermedades raras afiliados.

Algunos programas del sector farmacéutico han obtenido el Premio Nacional de Tecnología, los cuales son casos exitosos de organizaciones mexicanas que muestran claramente que la colaboración de gestión, el establecimiento de redes, la definición de estrategias para financiar el desarrollo tecnológico mediante incentivos del gobierno, la inteligencia competitiva, la rápida adopción de tecnologías, la colaboración con empresas e institutos de investigación avanzada, la formación permanente y mejora continua son factores clave para el éxito (Solleiro, Terán, López, Inurreta, & Castillo, 2014).

Algunos otros casos de éxito documentados en la industria de la innovación farmacéutica son la compañía de biotecnología de Probiomed y el Instituto Bioclon; las cuales han desarrollado un modelo de gestión de la tecnología que les ha permitido desarrollar ventajas competitivas e incursionar en diversos mercados con un antídoto contra la picadura de alacran desarrollado en México, pero probándolo en EU, y aprovechando estrategicamente la legislación sobre medicamentos huérfanos de ese país (José Luis Solleiro, 2014).

Otro ejemplo es la clasificación dentro de las estrategias de negocios, que por un lado busca e identifica nuevos mercados para las innovaciones, el desarrollo de actividades como marketing, el aprovechamiento de incentivos fiscales en medicamentos huérfanos

aprovechando los parámetros en determinadas regiones, para incrementar la rentabilidad. Por otro lado, en conjunto con estrategias administrativas y de cooperación, un factor de éxito es el establecimiento de un adecuado programa de protección y licenciamientos de la propiedad intelectual (Solleiro J. L., 2010).

Se debe de contemplar también la óptima protección de los recursos tecnológicos (tangibles e intangibles) desarrollados dentro de la empresa o con centros de investigación y universidades, de manera que se puedan maximizar los beneficios económicos derivados de su explotación comercial. El conjunto de los títulos de propiedad intelectual se considera como una colección de activos fundamentales que le añaden valor y pueden ser útiles para la negociación de convenios de colaboración con otras empresas o instituciones, así como para la obtención de recursos financieros para la realización de investigación (Solleiro, Terán, López, Inurreta, & Castillo, 2014). La definición de una estrategia de PI es elemento clave que posibilita enlazar las actividades de I&D con el factor comercial y por ende de innovación exitosa.

En la estrategia de cooperación, destaca la formación de redes de cooperación por regiones, la cual enlazaría las actividades realizadas por diferentes especialistas en determinados campos de una manera organizada y aportaría valor al proceso, así como el establecer alianzas estratégicas y acuerdos por escrito cuando sea necesario, ya sea con proveedores, distribuidores o incluso con la comunidad científica y médica profesional. Estos factores a su vez están relacionados con las actividades de los factores clasificados en la estrategia administrativa para la generación de un plan tecnológico, en el cual es indispensable la cooperación tecnológica.

En la estrategia administrativa, podemos agrupar diversos factores como el involucramiento de la alta dirección en las tomas de decisiones directas con la innovación, lo cual puede influir en otros aspectos como el destinar mayores recursos a la investigación interna de la organización y el desarrollo de buenas prácticas de calidad, así como en el buen

desempeño de un plan tecnológico a realizar en paralelo con la estrategia de cooperación e incluso en ocasiones con la estrategia de negocios.

En el desarrollo de un plan tecnológico estratégico para la innovación en la industria farmacéutica, se han documentado actividades que sugieren el éxito organizacional como el planteamiento objetivos claros, la evaluación de competencias internas tecnológicas, o la vigilancia tecnológica, que puede ser útil para localizar y analizar las tecnologías disponibles, contactar a los posibles proveedores y negociar los términos adecuados para la transferencia, lo cual es un asunto determinante para el éxito.

Es importante definir los elementos que contempla el paquete tecnológico, lo cuales son la tecnología de producto, tecnología de equipo, tecnología de proceso y tecnología de operación. Además de contar dentro del plan tecnológico con un plan de asimilación tecnológica, que debe de estar enfocado y centrado en la capacitación del personal y la documentación de la tecnología, de acuerdo con los resultados esperados de las distintas fases de los procesos de desarrollo y adquisición para que se incrementen así las probabilidades de éxito.

El propósito es que el personal encargado tenga completo dominio de sus funciones a realizar posteriormente y, en resumen, cuente con la documentación de los diferentes elementos del paquete tecnológico, la capacitación del personal y la operación eficiente en la planta, lo cual forman parte del proceso de asimilación de la tecnología.

4.4. Caracterización de la industria farmacéutica mexicana relacionada con medicamentos huérfanos y su evaluación (análisis FODA).

El desarrollo de innovaciones de naturaleza tecnológica es afectado por factores de oferta (disponibilidad de conocimiento) y de demanda (impulso por el mercado), así como

por la regulación aplicada al sector farmacéutico con controles de calidad cada vez más estrictos y rigurosos en la innovación de medicamentos.

El ambiente o entorno de la industria farmacéutica, puede ser caracterizado por factores tanto nacionales e industriales. Los nacionales comprende los insumos e incentivos nacionales para la innovación, ámbito institucional o política, mientras que los factores industriales comprenden la estrategia organizacional administrativa interna y la de cooperación tecnológica con diferentes entidades, así como actividades clasificadas en la estrategia de negocios previamente mencionada.

Tratar de desmenuzar las características esenciales que conllevan al éxito de una empresa farmacéutica de innovación es una tarea compleja, y depende en gran medida de los diversos enfoques con los que se analice, el presente trabajo se ha centrado en una alternativa para tratar de mitigar el problema de las enfermedades raras, y buscar impulsar el desarrollo de medicamentos huérfanos, para lo cual en el presente capítulo se realizará un análisis FODA sobre el desarrollo de medicamentos huérfanos en México, y los factores a incluir se clasificarán de acuerdo a la entidad o al actor involucrado, los cuales principalmente son la industria, el gobierno y su papel como promotor en el desarrollo de MH, y por último los centros de investigación y tecnología.

A su vez, los factores analizados del FODA se clasificarán en factores internos o externos organizacionales, así como de vinculación en los cuales se incluirán las actividades relacionadas con las cooperaciones y alianzas organizacionales estratégicas.

Fortalezas:

La principal fortaleza por parte de la industria en el desarrollo de MH es la riqueza de capital y la buena capacidad tecnológica con las que cuentan las grandes organizaciones, la cual es incluso más fuerte cuando se logran alianzas estratégicas adecuadas con una vinculación eficiente (CONACYT, 2017).

Por el lado del actor gobierno, la institucionalización de algunos procesos y la emisión de normas son características ya mencionadas que sobresalen y exigen la calidad y excelencia en los procesos de desarrollo de nuevos medicamentos, las instancias para la toma de decisiones, así como las guías de evaluación, como lo es para la negociación centralizada en precios, del análisis del comité consultivo de moléculas nuevas (CCMN) dónde entran los desarrollos de medicamentos huérfanos.

Alineado a las políticas gubernamentales de nuevos medicamentos y a las actividades e investigación tecnológica, hay instituciones que brindan apoyo a los procesos, como Comisión Coordinadora para la Negociación de Precios de Medicamentos e Insumos para la Salud (CCNPMIS) brindando perspectivas diferentes a la valuación de Nuevos medicamentos, o la CENETEC con apoyos técnicos, facilitando la articulación en los diversos procesos.

Debilidades:

La fragmentación de salud, y sus incipientes sistemas de seguimiento y procesos de valuación, seguimiento de tecnologías, asignación de recursos son características de las debilidades en cuanto al sistema de salud mexicano, en dónde están involucradas directamente las relaciones gubernamentales (PMFarma, 2019) (Secretaria de Economía, 2013)

En los Centros de investigación, dónde se da el principio de innovación para nuevas moléculas y medicamentos. Algunos poseen capital humano especializado, pero no se observa la integración de estos con las capacidades tecnológicas de las empresas y es notoria la falta de asignación o eliminación de presupuestos enfocados a I&D, por lo que las vinculaciones y relaciones son una debilidad que resalta.

Con relación a las vinculaciones entre los actores que pudieran colaborar, la gran mayoría de las empresas encuestadas en un estudio de CambioTec, no mantiene relación de

colaboración y vinculación con universidades y centros de investigación. Las que lo han intentado, declaran dificultades como un alto nivel de burocracia que retrasa cualquier proyecto de colaboración (CamBioTec, 2010).

Por otra parte, la falta de incentivos institucionales a los académicos para que presten servicios tecnológicos o desarrollen proyectos contratados con empresas, y que tampoco existan procedimientos institucionales para manejar proyectos con empresas ni capacidades de gestión de la vinculación reflejan una debilidad que bien puede convertirse en área de oportunidad realizando las acciones en conjunto para mejorar la cooperación entre la industria, el gobierno y los centros de investigación y tecnología especializados.

Respecto a los recursos humanos, el porcentaje del personal altamente capacitado en México se mostraba bajo en comparación con países líderes en innovación y tecnología en 2007 (Gómez, 2008). En un estudio de Solleiro y Terán, se indica que el tipo de personal en mayor proporción respecto a su capacitación es el nivel técnico, de ingeniería e investigación (Solleiro, Terán, López, Inurreta, & Castillo, 2014). En un estudio de la Comisión Coordinadora de institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se muestra a detalle que el personal con formación y la capacitación de recursos humanos para la salud en general ha ido decreciendo para México del año 2009 al 2015 (Comisión Coordinadora de institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad., 2015).

Oportunidades:

El Gobierno mexicano y su aparente predisposición a que la salud sea garantía de todo mexicano según el artículo 4° de la constitución mexicana (Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 2019) es una oportunidad para que se encaminen las acciones pertinentes para el impulso y la generación de innovaciones en nuevos medicamentos, además de otras acciones administrativas como generación de guías para evaluación y seguimiento de enfermedades que ayude a la investigación básica y aplicada.

Los apoyos gubernamentales (como estímulos fiscales y/o apoyos a la innovación tecnológica, entre otros) son solicitados con mayor frecuencia por las grandes empresas; en cambio, las empresas de menor tamaño suelen financiar sus proyectos innovadores con sus propios recursos (CamBioTec, 2010). Sin embargo, también se ha mencionado en la literatura muchas de las empresas del sector farmacéutico de menor tamaño no cuentan con el personal capacitado para solicitarlos.

Hasta la primera década del presente siglo, se notaba un decremento en la cantidad de innovaciones farmacéuticas, lo cual se le atribuía tanto al ambiente externo y los cambios en las políticas de liberación de nuevos medicamentos, como a factores administrativos de innovación, (Possani, 2003) (Solleiro J. L., 2010), sin embargo, en los departamentos de I&D algunas empresas de hoy en día, se cuentan con científicos de alto nivel y mantienen vínculos con centros de investigación o universidades. Lo que ha reflejado un notable aumento en la calidad de vida de las personas en general (Astobiza, 2020) (OCDE, 2022) , y por lo tanto la medicina ha experimentado en las últimas décadas un gran avance en innovación y en desarrollo de nuevos medicamentos.

En cuanto a la investigación científica, el monitoreo, el uso de información, la asistencia a cursos y conferencias en el país y en el extranjero, la suscripción a revistas comerciales y técnicas, la adquisición de libros, consulta a centros de información o a empresas consultoras, y la utilización de bancos de datos no se llevan a cabo en forma sistemática en la mayoría de los casos (CamBioTec, 2010), por lo cual representa una importante área de oportunidad a desarrollar para el desarrollo de medicamentos innovadores .

La inversión privada y los recursos enfocados a la innovación de medicamentos es la principal área de oportunidad del sector industrial farmacéutico, pues se observó en 2004 que anualmente se formaban más de 600 alianzas entre empresas farmacéuticas y biotecnológicas con un valor cercano a los 30,000 millones de dólares. Una tercera parte de esto se gasta en

investigación básica y dos terceras partes en desarrollos de fases clínicas, especialmente en la fase II (Gassmann, 2008).

Otra área de oportunidad a destacar es la cooperación entre universidades y centros de investigación con la industria, ya que no se observa una creciente preocupación en general de los investigadores por establecer relaciones con empresas, en alguna literatura se ha mencionado el desinterés de los investigadores en actividades de comercialización y de cooperar para el escalamiento de sus propios descubrimientos (Possani, 2003).

Otro factor que puede considerarse una oportunidad es la apertura y la relativa facilidad con la que laboratorios e inversiones extranjeras pueden importar medicamentos innovadores, y genéricos, por lo que la disponibilidad y el acceso a nuevos medicamentos se muestra como una oportunidad desde la eliminación del requisito de planta en 2008, ya que se espera que esta medida promueva un mercado de medicamentos genéricos más eficiente (DOF, 2013).

Amenazas:

Algunos aspectos sobre el seguimiento a proyectos de investigación se ven afectados por cambios que se presentan en cada cambio de gobierno a nivel municipal, estatal y nacional, los cuales pueden impactar severamente en forma negativa en el seguimiento de las iniciativas propuestas en diferentes planes de desarrollo de México, por lo que hay un riesgo sobre el estancamientos de propuestas proyectadas a largo plazo, y aunado al tiempo que requieren las investigaciones para desarrollos de nuevos medicamentos, estas ponen en riesgo si no se le apoya de la misma manera a como se prevé desde el inicio.

Un ejemplo importante de este aspecto fue la eliminación del requisito de planta en 2008, el cual a pesar de que plantea una importante agilización del proceso para la importación de medicamentos genéricos e innovadores, de acuerdo con el comité de competitividad (CESOP Comité de Competitividad, 2010), a costa de tener mayor control en la entrada de medicamentos que no cumplieran con los requisitos de propiedad intelectual en

el país, la medida puede ocasionar un impacto directo sobre la afectación a las farmacéuticas con plantas ya establecidas que actualmente producen estos medicamentos, además de impactos sociales para los trabajadores de las farmacéuticas, y una afectación tanto a la innovación como a la seguridad y eficacia de los medicamentos a desarrollar.

Por parte del sector industrial, la rentabilidad se ha visto reducida principalmente por el incremento en los costos de materias primas que en su mayoría son importadas, así como también el costo que implica cumplir con normativas sanitarias y permisos de las distintas autoridades (Guerrero & Jiménez, 2009), otro aspecto que podría ser una amenaza es la carencia de personal o equipo especializado para llevar a cabo actividades de vigilancia tecnológica. La búsqueda de información la realizan por cuenta propia, impulsadas por alguna necesidad específica, es decir, esta práctica es realizada de forma informal y no es sistematizada en manuales en la mayoría de las industrias de innovación biotecnológica de acuerdo con un estudio realizado (Arenas & Mauricio, 2019) (José Luis Solleiro, 2014).

Por último, por parte de los centros de investigación y universidades, los desacuerdos respecto a los derechos de autor y la propiedad intelectual de los descubrimientos y desarrollos puede obstaculizar el proceso de I&D de MH en cada una de sus etapas (Possani, 2003) (Yeverino Juárez, 2015).

En la siguiente figura 7, se presenta un diagrama que sintetiza el análisis FODA realizado en el presente capítulo:

Figura 5. Resumen del análisis FODA del desarrollo de medicamentos huérfanos en México.



Fuente: Elaboración Propia.

La figura 5 nos presenta un planteamiento de las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas identificadas en nuestro análisis FODA para el caso de México. Haciendo a su vez una clasificación de estos 4 factores de acuerdo con los actores involucrados, en los cuatro casos se establecen acciones para la industria, el sector gubernamental y los centros de investigación científica-tecnológica. Destaca por parte de las fortalezas la capacidad de vinculación de la industria-gobierno-ciencia para el desarrollo de tecnología siempre y

cuando haya incentivos fiscales y se aprovechen adecuadamente recursos tecnológicos como la velocidad y la cantidad de información masiva de hoy en día.

En las oportunidades hay opciones por parte de la interacción gobierno-industria y con ayuda de los modelos de innovación y otras actividades de investigación ayudar a la accesibilidad de nuevos medicamentos, aprovechando los programas ya establecidos de apoyo a la innovación y proponiendo estímulos fiscales en pro de satisfacer las necesidades de salud oportuna para todos.

Por parte de las debilidades se observa que hace falta mayor participación en general de los actores involucrados para estas labores tanto por parte de la industria, como de los centros de investigación y los programas gubernamentales para estimular el desarrollo de medicamentos y tratamientos destinados a tratar con padecimientos de baja prevalencia. Además de un mejor esquema de colaboración entre los 3 actores que fortalezca la confianza y estimule los esfuerzos en conjunto.

Las amenazas se centran en el riesgo de la poca rentabilidad esperada por parte de los desarrollos tecnológicos alcanzados, y por ende poca continuidad e inversión a nuevos proyectos relacionados, además de desacuerdos por parte de las garantías involucradas y los derechos de las nuevas patentes, la propiedad intelectual, así como la generación de nuevos desarrollos tecnológicos.

5. Propuestas de modelos y estrategias que impulsen la investigación y el desarrollo de estos medicamentos en el país.

El modelo de innovación propuesto con el objetivo de impulsar y promover los proyectos de investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos se basa en los modelos de innovación de tipo “open innovation” (Schuhmacher, Germann, Gassmann, & Oliver, 2013), y el modelo de innovación de redes también conocido como “innovation model networking process” (Gay, 2014).

Las características de los modelos de redes se apoyan en la interacción entre los diferentes actores involucrados en el proceso de innovación y desarrollo de medicamentos huérfanos, por lo que hay tener claro quienes son los participantes involucrados nos permitirá analizar mejor su participación y sus posibles acciones encaminadas a nuestro propósito.

Las enfermedades crónicas son complicadas en general, constituyen un desafío importante que ha debido asumir la salud pública, y se consideran que son causa importante del aumento en el costo sanitario de salud pública, se estima que en los países occidentales son responsables del 75% del gasto sanitario y de más del 80% del gasto farmacéutico (Avellaneda, Izquierdo, Torrent-Farnell, & Ramon, 2007).

5.1 Establecimiento y diseño de esquemas y estrategias para promover los procesos de innovación en el caso de la industria farmacéutica mexicana de MH.

Las características a destacar del modelo presentado en el presente trabajo es la acumulación de tecnología e información y el enfoque de la innovación rápida, su importancia se hace evidente en el caso de las enfermedades raras con características crónicas, en las cuales el tiempo es un factor fundamental que necesita gestionarse lo mejor posible para poder cumplir con el propósito de brindar los medicamentos adecuados a los pacientes

que las requieran, para que la mayoría de las enfermedad raras degenerativas no avancen demasiado, además de que el trastorno orgánico o funcional de dichas enfermedades, obliga a una modificación en el modo de vida del paciente, el cual persiste durante largo tiempo.

Las redes de innovación se han presentado como una respuesta a la tendencia mundial de transnacionalización del conocimiento, pues a través de diversas formas de interacción promueven la cooperación de los diversos actores en el proceso, (Valdivieso, 2000), se apoyan para ello de diversas tecnologías de comunicación, y se basan entre otras herramientas administrativas, de una estrategia organizacional funcional de tipo incremental, en la cual se alimenta la información de la organización continuamente de acuerdo a las necesidades emergentes y hallazgos que se realicen continuamente con las herramientas de diagnóstico, evaluación e implementación de innovaciones con la finalidad de tener nuevos conocimientos en la organización.

Por otra parte, factores de la innovación en redes como el desarrollo de enlaces cercanos con proveedores y alianzas estratégicas, las creaciones de bases de datos y el involucramiento de todos los niveles en el diseño y desarrollo de actividades, son clave para el libre acceso compartido de la información entre los actores involucrados, lo cual es importante considerar en cualquier modelo a presentar sobre la cooperación y el fomento para desarrollar nuevos medicamentos.

En la industria farmacéutica, tanto de manera interna como externa, la integración sistemática organizacional es fundamental debido a que se involucran tanto el enfoque de aprendizajes internos como de aprendizajes externos, y de esta manera se genera un camino hacia la innovación abierta.

La innovación abierta ha permitido las colaboraciones entre diferentes actores de tal forma que se beneficien mutuamente de recursos externos, tanto tangibles como intangibles, (Kenichi, 2020). Para incentivar y fomentar el proceso de desarrollo de medicamentos

huérfanos, los actores involucrados en el modelo de innovación propuesto en el presente trabajo y descritos en el capítulo 4, son el sector industrial farmacéutico, el sector científico, el sector gobierno encargado a su vez de administrar y buscar el mejor panorama para la salud pública del país, y por último la organización civil de pacientes y personas interesadas en las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos.

El modelo de innovación propuesto estima que la información de mayor utilidad puede venir de proveedores de insumos y servicios para el sector farmacéutico, un ejemplo es el uso de clústeres de industrias farmacéuticas en Argentina para la convergencia en común de unidades de I&D en un único espacio físico cercano a un grupo de unidades de salud, en el cual además se prevé que haya posteriormente un laboratorio de servicios técnicos y de investigación médica. Así destacan las posibilidades de desarrollar productos retrovirales y productos relacionados con sus enfermedades con mayor incidencia en la región. (Arteche & Welsh, 2013).

La estrategia propuesta en el presente trabajo incluye el proceso cíclico del desarrollo de medicamentos huérfanos pasando por la vigilancia tecnológica, la evaluación de la tecnología, lo que posteriormente conllevaría a la investigación y desarrollo de manera más profunda en el campo para posibilitar el comercio y distribución de los medicamentos en los pacientes que los requieran, y con ayuda de la farmacovigilancia poder llevar un adecuado análisis del buen funcionamiento y seguridad de los mismos, usando las correspondientes prácticas que se requieren para la aprobación durante la fase 3 y 4 de farmacovigilancia.

El siguiente Diagrama muestra la propuesta general del proceso involucrado, y las etapas a considerar en el desarrollo tecnológico de medicamentos huérfanos.

Figura 6. Propuesta del proceso tecnológico para incentivar la I&D de medicamentos huérfanos.



Fuente: Elaboración propia

El proceso tecnológico se basa en los requerimientos analizados e identificados sobre las actividades tecnológicas consideradas más importantes sobre el desarrollo de medicamentos huérfanos, tales etapas son: la vigilancia tecnológica, la evaluación de tecnología, la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos, así como actividades posteriores de distribución y comercialización de los mismos, seguidos de la correspondiente farmacovigilancia para garantizar el control y seguridad de los medicamentos a futuras reacciones adversas o consecuencias, debido a la baja o escasa incidencia de pacientes previstos.

El modelo de innovación propuesto busca asimismo ser flexible y cíclico con sus etapas, que sirva como una herramienta administrativa para futuras mejoras y mediciones o adecuaciones que se le puedan agregar e incluso modificar para un mejor uso, por lo que la simpleza del diagrama es de gran utilidad al poder ampliar o incluso modificar el diseño del diagrama a conveniencia de acuerdo con el análisis a proponer, se busca que sea de utilidad para posibles innovaciones incrementales en un futuro.

El diagrama propuesto pretende además describir las relaciones con algunos de los actores principales involucrados en el proceso tecnológico del desarrollo de medicamentos huérfanos, e incentivar las relaciones e intereses por estos actores determinados para la cooperación e involucramiento en el desarrollo de nuevos medicamentos, sin embargo, algunas de sus limitaciones son precisamente la incertidumbre que conlleva los intereses particulares de cada entidad involucrada, así como el planteamiento adecuado y preciso de los esquemas de beneficios a corto, mediano y largo plazo.

El modelo tecnológico propuesto conlleva una serie de procesos y etapas con sus respectivas características y actividades orientadas a mejorar y facilitar el desarrollo de medicamentos innovadores como los medicamentos huérfanos, las etapas se describen brevemente en la siguiente tabla. así como algunas de sus actividades a considerar de manera general.

Tabla 3 Descripción del proceso Tecnológico propuesto

Proceso tecnológico	Características	Actividades
La vigilancia tecnológica.	Conlleva una inteligencia competitiva del mercado, incluyendo la dimensión estratégica o de negocio y realimenta continuamente a la Planificación Estratégica.	Planeación estratégica. Retroalimentación Análisis de mercado y otros factores.

Proceso tecnológico	Características	Actividades
		Detectar señales de cambio, tendencias, reacciones, amenazas y oportunidades
Evaluación de tecnología	En esta etapa es necesario usar la información obtenida de la vigilancia tecnológica, para para la elección del siguiente paso tecnológico, el cual conlleva al desarrollo de formulaciones de forma segura, eficaz, estable y de calidad en los medicamentos. Por lo que se requiere que todos estos estudios sean adecuados y sigan la norma correspondiente.	Investigación y el desarrollo tecnológico Estudios de caracterización de principio activos, Desarrollo y puesta a punto de los métodos analíticos más adecuados para la valoración de la sustancia activa y de las sustancias relacionadas.
Investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos	Se realiza el correspondiente desarrollo del medicamento innovador en la medida de lo posible, debido al escaso número de pacientes para los requerimientos especificados en los estudios de fase 3 y 4, se busca que las formulaciones sean técnicamente viables, y que cumplan con las especificaciones prefijadas para definir su perfil de seguridad y eficacia terapéutica.	Desarrollo de medicamentos Realización de pruebas más técnicas y especializadas como estudios no-clínicos y posteriormente clínicos
Distribución y comercialización	Incluye todas las operaciones de logística relacionadas con los usuarios de los medicamentos innovadores, ya sean éstos los mismos pacientes, especialistas en el	Negociaciones con los canales de distribución. Planificación estratégica de la logística

Proceso tecnológico	Características	Actividades
	campo, o distribuidoras especializadas para diversos puntos de venta y otros centros de salud.	Planeación de cobertura de acuerdo al mercado objetivo, el cual se considera sería reducido para algunos medicamentos.
Farmacovigilancia	El objetivo de esta etapa es recompilar toda la información generada en las anteriores fases, y en el seguimiento de los medicamentos en los pacientes. Una vez compilado se realizarán los trámites correspondientes para su aprobación por el organismo o agencia competente.	Búsqueda y recopilación de información obtenida sobre los medicamentos de interés. Análisis situacionales de los casos encontrados, estudios comparativos. Colaboración con otros centros y redes de información.

Las etapas y características mencionadas en la tabla de arriba nos permite visualizar algunas ventajas competitivas como la vigilancia tecnológica, lo cual permite identificar diversos factores a considerar para el éxito o fracaso de un proyecto determinado, el seguimiento y cumplimiento de normas que son fundamentales y que conllevan calidad a la empresa, además de asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos innovadores.

Sin embargo, hay que considerar aquellos puntos fuertes y debilidades que nos ayuda a visualizar adecuadamente las ventajas y desventajas del proceso, lo cual también es una tarea importante a la hora de desarrollar con eficacia un modelo de innovación con el enfoque hacia los medicamentos huérfanos.

Una herramienta de utilidad para comprender y estudiar algunas ventajas y desventajas sobre el plan tecnológico a largo plazo es usando el análisis del sector mediante las 5 fuerzas de Porter (Porter, 2005). cuyo análisis en el sector farmacéutico se presenta a continuación:

Fuerza 1. Rivalidad entre Competidores. En la industria farmacéutica en general hay rivalidad con la apertura de los medicamentos genéricos lo cual hace que se bajen constantemente los precios de los medicamentos (Solleiro J. L., 2010), pero con los medicamentos huérfanos no ocurre así, ya que, al tener exhaustiva exclusividad de mercado para su desarrollo, podría considerarse fortaleza en el sentido de poder recuperar las inversiones realizadas.

Fuerza 2. Poder de Negociación con Proveedores. Existen barreras tanto económicas como legales en el desarrollo de nuevos medicamentos, por parte de las económicas, están la producción de los principios activos, la actividad de I&D que suele canalizarse en el país de origen de la farmacéutica multinacional o en manos de unas pocas naciones con condiciones más favorables, esto suele ocasionar competencia por el mercado en lugar de cooperación por impulsar el desarrollo innovación, por lo que para el desarrollo de medicamentos huérfanos, la interacción con proveedores podría considerarse una debilidad en este aspecto debido a al desinterés de algunas entidades farmacéuticas por la cooperación internacional para la I&D (Frias, 2000).

Fuerza 3. Amenaza de Nuevos Competidores. Por otro lado, existen tanto facilidades como obstáculos legales respecto a las autorizaciones para el acceso a algunos productos relacionados como insumos o materia tecnológica de medicamentos innovadores, esto puede considerarse una fortaleza para los medicamentos huérfanos, lo cual se acentúa aún más con la vinculación de la Ley de la Propiedad Industrial con el Reglamento de Insumos para la Salud, ya que determina la obligación de considerar la vigencia de las patentes antes de que la autoridad otorgue un registro sanitario para un medicamento genérico (W. Viscusi, 2000).

Fuerza 4. Productos Sustitutos. En el caso de MH. Las alternativas medicinales para los pacientes pueden ser de diferentes tipos, algunas opciones son los medicamentos homeopáticos, herbolarios, o genéricos, sin embargo se considera muy elevado el costo de los estudios requeridos y del tiempo de vigencia y validez otorgados a cualquier medicamento,

por lo que en éste aspecto, las únicas alternativas son consideradas como amenazas o debilidades al sistema de salud formal, ya que en regiones dónde la cultura considera el uso de productos alternativos homeopáticos y herbolarios como alternativas eficientes para la salud, al no haber suficiente información al respecto sobre su origen y la regularidad de consumo de éstos productos, resulta incierto su impacto a la rentabilidad de los medicamentos huérfanos.

Fuerza 5. Poder de Negociación con compradores. En el aspecto de los principales clientes o mercado objetivo para los productos huérfanos terminados, hay que considerar 3 casos particulares muy diferentes por sus características:

- ✓ **El consumidor final**, el consumidor final sería el paciente de la enfermedad rara en cuestión relacionada con el medicamento huérfano, no cuenta con poder de negociación, salvo que se cuente con el apoyo de otras entidades de salud pública o de asociaciones de tipo ONG, pero en la mayoría de los casos se ven limitados a seguir instrucciones del profesional de la salud de acuerdo con sus ingresos. Por lo cual es una fortaleza considerando desde el punto de vista de la rentabilidad.
- ✓ **El especialista o prescriptor**, estos clientes son buscados por empresas farmacéuticas para incrementar su participación en el mercado, en el caso de los medicamentos huérfanos, lo que ayuda mucho es la divulgación de la información y la especialización en éstas enfermedades, las vías de información es importante en éste sentido y puede también considerarse una fortaleza sabiendo aprovechar las nuevas tecnologías y las redes de información al alcance de cada vez más especialistas alrededor del mundo.
- ✓ **Los distribuidores o compradores mayoristas.** Ellos compran a laboratorios y sí tiene poder de negociación en el precio, pero en México, durante los últimos años, se ha organizado un Comité Negociador de Precios de Medicamentos en el que participan los grandes compradores del sector público federal (IMSS ISSSTE, Sedena, Pemex, Semar) para negociar mejores condiciones y precios para los productos con patente vigente, los cuales están exentos del requisito de licitación.

Este esquema de compras consolidadas ha fortalecido el poder negociador de este sector (SSA, 2019). Por lo que el precio aun siendo para los distribuidores mayoristas sigue considerándose una fortaleza para el caso de los medicamentos huérfanos.

La posición de una marca también podría considerarse una barrera en cualquier producto innovador farmacéutico, en el caso de los medicamentos huérfanos podría existir más difusión e impacto dentro del mercado objetivo usando las nuevas tecnologías de la información y comunicación para ello. Sin embargo, esto implicaría mayores costos de inversión en mercadotecnia, costos que serían considerados riesgosos en el caso de los medicamentos huérfanos.

Otras actividades que se pueden caracterizar mediante un modelo de innovación mencionadas por Solleiro y Castañón (Solleiro J. L., 2010) son las siguientes:

- ✓ El manejo exitoso de los flujos de producción, materias primas e inventarios.
- ✓ La gestión exitosa de mecanismos de interacción entre planeación mercadotécnica, investigación y desarrollo (I&D) formal, diseño, ingeniería y producción industrial.
- ✓ La capacidad de combinar actividades internas de I&D e innovación con la cooperación tecnológica con universidades y otras empresas.
- ✓ La capacidad de incorporar definiciones más exactas de las características de la demanda y de la evolución de los mercados en estrategias de diseño y producción.
- ✓ La capacidad de organizar relaciones interempresariales exitosas con proveedores de materiales y componentes y clientes.
- ✓ Los procesos seguidos para mejorar las capacidades de trabajadores y empleados a través de inversiones en entrenamiento especializado, así como en la generación de niveles más altos de responsabilidad del trabajador en la producción.

Como un ejemplo de éxito en un modelo de innovación de un proyecto registrado como medicamento huérfano es un innovador antídoto contra veneno de alacranes

llamado: “Alacramyn”, lanzado al mercado en México en el 2000 y aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en 2011 (FDA, 2019), éste proyecto se originó mediante un desarrollo tecnológico y de propiedad intelectual, desde 1990 al 2015, el cual ha involucrado a diferentes sectores y actores a lo largo de la red de innovación de las ciencias biológicas en México.

Principalmente fue un producto de una cooperación entre el Instituto de Biotecnología de México (IBt) y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), las cuales recibieron algunas patentes sobre inmunógenos recombinantes y antídotos contra venenos de alacranes y arañas (CONACYT), (Patiño, 2009) (Vázquez, 2011).

Posteriormente el Instituto Bioclón usó acuerdos de transferencia tecnológica con el IBt y la UNAM y se desarrolló el proceso de fabricación industrial para el antídoto contra el veneno de alacrán antes de completar el desarrollo de un producto comercial viable, incluyendo el período de pruebas clínicas y la inversión de \$40 millones en nuevas plantas de producción en el Estado de México. (Ezell, 2018).

El proyecto del antídoto contra el alacrán ha sido un éxito, siendo reconocido en el 2005 como parte fundamental del modelo de innovación exitoso del Instituto Bioclón y premiado con el Premio Nacional de Tecnología de México (PNTI, 2018), además de que en ventas a nivel mundial en 2011 alcanzaron los \$100 millones, y aumentaron a \$500 millones en el 2017.

El anti-veneno “*Anascorp*” fue aprobado por la FDA como un medicamento huérfano. Lo que favoreció a la compañía con beneficios sobre derechos de propiedad intelectual adicionales, los cuales incluyen siete años de exclusividad de mercado en relación con la manera en que funciona Anascorp. Puesto que cualquier otro antídoto de escorpión competidor que salga tras la aprobación de la FDA deberá usar un compuesto o método

diferente y novedoso. El modelo de innovación planteado por Bioclon y que terminó en el desarrollo de un medicamento huérfano exitoso plantea 6 actividades esenciales (Solleiro J. L., 2010):

- 1) La detección del problema, la cual con la inteligencia competitiva se apoya para identificar, coleccionar y analizar información sobre el entorno y las actividades propias de su organización y su estrategia; y a su vez se ayuda con información oportuna para la toma de decisiones.

En este paso se requiere a su vez una adecuada gestión de bases de datos y dentro de lo posible vigilancia tecnológica basada en redes de contactos de los propios empleados, quienes son pieza fundamental en la operación estratégica, pues obtienen, evalúan y comunican información tecnológica, económica y de negocios, acuden a ferias, exposiciones, seminarios, conferencias.

Dichas actividades en su mayoría no fungen como una asignación de tiempo completo sino como una actividad parcial y complementaria a sus actividades principales.

- 2) La identificación de las opciones tecnológicas apropiadas, lo cual en el caso de los medicamentos huérfanos se relaciona con ser la creación de una entidad de especialistas que funjan como consultores externos de investigación y que realicen estas actividades abarcando el área de las ER alrededor del mundo.

Se puede desarrollar la tecnología internamente o contratarlo, pero hay varios factores a considerar como capacidades disponibles para el desarrollo, de la gravedad de la enfermedad a estudiar, o el costo y la factibilidad de los ensayos clínicos por regiones de acuerdo con las diferentes oportunidades y desarrollos.

- 3) La selección de la tecnología, ya que entre más se conoce sobre las características de la oferta tecnológica como rendimientos, garantías, precio de las licencias, nivel de competitividad frente a otras tecnologías, cobertura y vigencia de la protección

mediante títulos de propiedad intelectual, grado de desarrollo o la escala reproducible de la tecnología, más adecuada resulta la selección y negociación para la adquisición que realice.

- 4) La negociación. En la cual puede intervenir intereses de apoyos gubernamentales o de otras entidades interesadas en el desarrollo de medicamentos específicos para determinadas enfermedades o en general para combatir el problema de las enfermedades raras y su baja disponibilidad de medicamentos en la mayoría de los casos.
- 5) La asimilación de la Tecnología, la cual deberá ser aquélla que resulte más apropiada para los objetivos y condiciones de la empresa, en este caso el estudio y desarrollo de medicamentos innovadores para enfermedades raras, lo cual representa en sí el verdadero reto, y resulta muy útil el uso de las redes de información para una asimilación tecnológica adecuada.
- 6) La protección de la propiedad intelectual. El aspecto en el que el sector gobierno está involucrado y puede apoyar de manera notable al desarrollo de medicamentos innovadores es en los tramites y los beneficios involucrados para estos medicamentos, tal y como es el caso del veneno de alacrán y sus ventajas obtenidas por la FDA en Estados Unidos respecto a la vigencia de la patente.

5.2 Propuesta de mecanismos de colaboración para incentivar los procesos de innovación en el caso de la industria mexicana de MH.

Una vez descritos y presentadas algunas las características del modelo de innovación a proponer para la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos, recapitulamos que los principales actores involucrados en el modelo son:

- Los centros de investigación e instituciones académicas
- El sector comercial farmacéutico
- El sector gubernamental

Mencionamos además que el modelo propuesto está basado en los modelos de innovación conocidos como “open innovation” e “innovación de redes”, por lo que la comunicación y la interacción entre los diferentes actores es un aspecto fundamental el éxito y desarrollo de los objetivos a mediano y largo plazo. Por lo tanto, las actividades e interacciones de los diferentes actores involucrados en nuestro modelo están intrínsecamente relacionadas con el proceso tecnológico propuesto en la sección anterior.

El papel de los centros de investigación e instituciones académicas es principalmente el de recopilar, estudiar, analizar, y administrar el conocimiento ya existente en cuanto a las enfermedades raras y sus posibles tratamientos, además de buscar generar e innovar el desarrollo y promoción de nuevas líneas y proyectos de investigación que ayuden a mitigar las problemáticas de las enfermedades raras en todo el mundo.

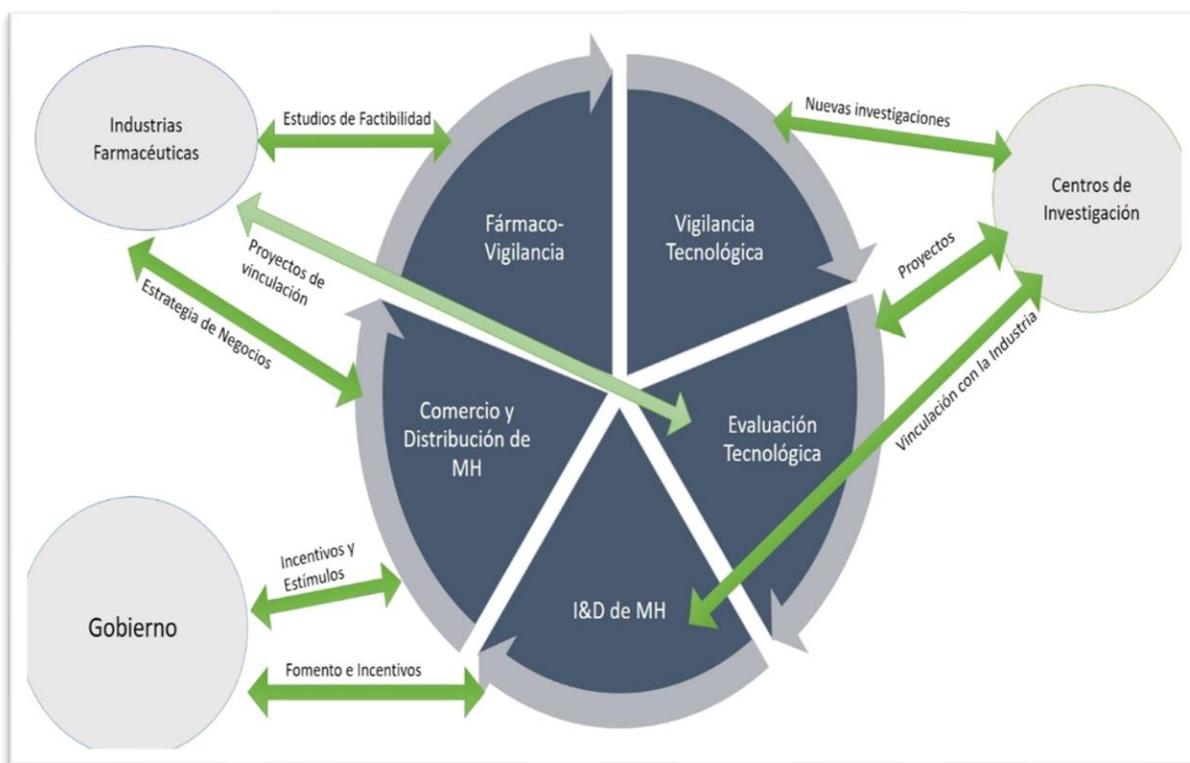
La industria farmacéutica es el actor que podría aportar más en el aspecto financiero y así estar más involucrado en los proyectos relacionados con medicamentos innovadores, también puede realizar estudios referentes a los aspectos de mercado y económicos, así como estrategias de negocios y distribución incentivando la cooperación de los actores involucrados y facilitando la transferencia de tecnología.

Por su parte, el gobierno puede apoyar la promoción e incentivación del desarrollo e investigación de nuevos medicamentos con programas de incentivos y estímulos tanto para el sector industrial o el sector académico que se interese en la investigación y el desarrollo de medicamentos que ayuden a mitigar el problema de las enfermedades raras y la carencia de medicamentos para la mayoría de estas.

El modelo de innovación presentado en este trabajo propone que dentro del proceso tecnológico propuesto. Sean señalados y especificados los procesos o actividades y sus relaciones más importantes de los actores involucrados en la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos, que se muestre de manera clara y flexible dicha interacción y que por su simpleza, sea de fácil comprensión y adecuación para futuros trabajos más completos que destaquen, adapten o mejoren el trabajo presente.

Por su parte en la siguiente ilustración se presenta un esquema del proceso tecnológico presentado previamente, y agregando los actores involucrados además de sus actividades a desarrollar vinculándolas con la etapa del proceso tecnológico en el que se relacionan.

Figura 7. Propuesta de la estrategia basada en el modelo de “open innovation” para incentivar la I&D de medicamentos huérfanos.



Fuente: Elaboración propia.

El modelo presentado plantea que, mediante el desarrollo de la investigación farmacológica y una adecuada planeación tecnológica, es posible afrontar el problema y mediante las redes de innovación y cooperación, para que se promueva y se desarrollen nuevos descubrimientos en el sector de la medicina o en la farmacología para que se generen innovaciones.

Esto podría ser de utilidad para el tratamiento de las enfermedades raras en general y al desarrollo de fármacos innovadores, que puedan de utilidad para el tratamiento de enfermedades más prevalentes, en cuyo caso más que un apoyo para el desarrollo de medicamentos huérfanos, se estaría buscando atender a las indicaciones clasificadas como enfermedades raras con medicamentos ya utilizados en otras indicaciones, un ejemplo es el ibuprofeno, utilizado en el tratamiento del cierre del *Ductus Arteriosus* persistente, la cual es una enfermedad huérfana (Avellaneda, Izquierdo, Torrent-Farnell, & Ramon, 2007).

Para incentivar y fomentar el proceso de desarrollo de medicamentos huérfanos, el modelo de innovación propuesto estima que la información de mayor utilidad puede venir de proveedores de insumos y servicios para el sector farmacéutico, un ejemplo de un caso aplicado es el uso de clústeres de industrias farmacéuticas en Argentina para la convergencia en común de unidades de I&D en un único espacio físico cercano a un grupo de unidades de salud involucrados en el proyecto. (Arteche & Welsh, 2013).

El sector gobierno puede incentivar y estimular políticas en colaboración con los demás sectores, y este aspecto es de fundamental importancia para el éxito del modelo de innovación presentado. La política industrial puede estimular la creación de empresas, sectores, cadenas, aglomeraciones y *clusters* ya establecidas, promoviendo así la innovación, desarrollo de nuevos productos, procesos y negocios en colaboración.

Estas y otras actividades son fundamentales para mejorar el acceso a medicamentos innovadores como los medicamentos huérfanos, y lograr que sean accesibles para aquellos

pacientes que las necesitan. Una adecuada reforma o políticas de salud para todos se relaciona con un incremento significativo en el desarrollo de medicamentos para la industria farmacéutica y la demanda de la creación de nuevas estructuras de adquisición y suministro de medicamentos a nivel federal y estatal.

Conclusiones

A lo largo del presente trabajo, se revisaron algunas problemáticas, y se recopiló información sobre modelos de innovación en diferentes partes concluyendo que es posible establecer un modelo particular para el caso de México, pues con las características bien establecidas de los modelos de información analizados son compatibles con características que pueden implementarse por parte de los principales actores involucrados: la industria, el sector gubernamental y el sector científico tecnológico en sus respectivos niveles de adecuación y con la suficiente información requerida, es posible generar mejores estrategias y programas con el fin de mejorar el acceso y el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras.

Además, aunque no se reporta en la literatura la cifra de las personas afectadas por enfermedades de baja prevalencia en el país, es posible mejorar la calidad de vida de la población en general, pues muchos de estos padecimientos se pueden detectar en pruebas a temprana edad como el tamiz neonatal en recién nacidos, o incluso darles mayores atenciones en el caso de que hubiera mayor información, especialización, preparación y divulgación sobre el tema, por lo que la consolidación de actividades encaminadas a la salud de estos pacientes resulta indispensable para lograr los objetivos planteados.

El análisis de los modelos de innovación en la industria farmacéutica tiene una relación directa entre la gestión de la innovación y la competitividad, la cual se relaciona a su vez con un crecimiento constante por parte de la industria farmacéutica por décadas, crecimiento que es factor clave para la investigación, el desarrollo y la producción de nuevos medicamentos huérfanos en todo el mundo. Por lo que es indispensable seguir encaminando esfuerzos para fortalecer este sector industrial y los futuros trabajos de investigación relacionados.

Es evidente además la importancia para el éxito en los modelos de innovación con medicamentos huérfanos, la cooperación sinérgica entre los participantes involucrados, en el

presente trabajo se enfatizó en los participantes generales como entidades de gobierno, la industria farmacéutica, el sector salud y sector relacionado con la investigación. Todos con actividades esenciales dentro del modelo de innovación propuesto.

Destaca la relación encontrada entre diversas estrategias revisadas en la literatura sobre la innovación en la industria farmacéutica, las cuales se clasificaron cada una con diferentes actividades, pero todas se relacionan al final para la conjunción de un plan de acción tecnológico en el cual las actividades se basan en la cooperación tecnológica.

Destacamos también como factores indispensables de los modelos de innovación enfocados a las enfermedades raras una adecuada documentación y vigilancia de la información, así como su acceso y distribución por parte de los actores principales, y el registro y seguimiento de las enfermedades raras en el país, de manera que pueda darse la cooperación y comunicación entre los participantes de manera oportuna.

Hay que tener en cuenta que el modelo de innovación planteado, podría mejorarse con información más precisa sobre las enfermedades raras en el país, con un mejor panorama respecto a la situación de México, podría considerarse el factor del tiempo de desarrollo de nuevos medicamentos, ya que éste puede variar en un rango muy amplio debido a que se estima un campo muy amplio y diverso de enfermedades raras existentes en el país, para las cuales no se sabe con certeza si hay o no algún desarrollo de medicamento para su tratamiento.

Una mejora en la calidad de la información en el país, proporcionaría un mejor panorama en México respecto a las enfermedades raras, y una vez identificadas con mayor precisión, podrían usarse herramientas de priorización para su atención, investigación y desarrollo respecto a los medicamentos huérfanos, así como una propuesta en el presupuesto nacional a designar para optimizar los gastos de inversión en salud considerando los resultados a obtener sobre la situación de las enfermedades raras en el país.

Recomendaciones para futuros trabajos.

El modelo de innovación presentado puede enriquecerse estudiando la influencia o participación de entidades tecnológicas, además de los participantes ya mencionados en el presente trabajo, podrían estudiarse entidades de inteligencia artificial, así como todo lo relacionado con tecnologías de última generación y la automatización de bases de datos para recabar la información de manera eficaz.

Por otro lado, existen asociaciones civiles e interesadas en las enfermedades raras que también podrían aportar información y actividades muy valiosas para la investigación en el campo de las enfermedades y sus tratamientos, además de ayudar a encontrar soluciones a las problemáticas de acceso a los medicamentos para los pacientes involucrados.

Se recomienda además ampliar el enfoque sobre la vigilancia tecnológica, la competitividad y la mejora continua, actualizar la información disponible, y de ser posible evaluar y hacer estudios de factibilidad del modelo propuesto o en su defecto de alguna variante que se implemente en un futuro.

Se pueden encaminar futuros trabajos relacionados usando enfoques alternativos a la perspectiva tradicional en el plan de marketing en medicamentos huérfanos, se pueden considerar por ejemplo una perspectiva adaptada de las 4Ps realizada por Etterson, Conrado y colaboradores, hacia diferentes valores de mercado como una solución a la problemática del acceso a éstos medicamentos, su valor terapéutico y mejora en la calidad de vida, o la educación al respecto de las enfermedades raras (Ettenson, Conrado, & Knowles., 2013).

Por otro lado, se recomienda también generar mayores herramientas de evaluación y seguimiento de la información respecto a las enfermedades raras, la mejora continua y actualización de las bases de datos y el acceso a ellas de manera eficaz, así como la realización de estudios sobre el impacto y los efectos en la sociedad al implementar este tipo de modelos de innovación.

Bibliografía

- Aleksandra Baran-Kooiker, M. C. (2018). Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs - a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? *Front. Public Health* 287, Vol. 6.
- AMIIF. (2015). *Propiedad intelectual es incentivo clave para la inversión en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos*. México, DF.
- AMIIF. (2016). *AMIIF: México promueve inversión en investigación clínica gracias al TPP*. Ciudad de México.
- AMIIF. (2020, Febrero 28). *Día Mundial de las Enfermedades Raras*. Retrieved from <https://amiif.org/2020/02/28/dia-mundial-de-las-enfermedades-raras/>
- Aragon, D. P., & Morales, M. I. (2015). *Diseño de un modelo de atención psicológica integral para pacientes con enfermedades raras a través del uso de las nuevas tecnologías de información y comunicación*. Ciudad Universitaria: UNAM.
- Arenas, S., & Mauricio, R. (2019). *El problema ético de la limitación del acceso a beneficios en salud : el caso de los medicamentos innovadores*. Bogotá: Instituto de Bioética, Tesis de Maestría en Bioética.
- Arteche, m. d., & Welsh, M. S. (2013). Redes y clusters para la innovación y la transferencia del conocimiento. Impacto en el crecimiento regional en Argentina. *Estudios Gerenciales.*, 127-138.
- Artero, C. C., Llano, J. d., & Poved, J. L. (2012). Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos? *Farm Hosp. núm. 36 vol. 6*, 455-463.

- Avellaneda, A., Izquierdo, M., Torrent-Farnell, J., & Ramon, J. (2007). Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 30, N° 2*, 177-190.
- Barrera, L. (2018). Desarrollo de medicamentos biotecnológicos. Del laboratorio al paciente. *. Medicina, 40(1)*, 44-55. .
- Barry Jaruzelski, K. D. (2005). Global Innovation 1000-Money Isn't Everything. *Strategy Business 41*.
- Biblioteca del Congreso Nacional de Chile . (2014). Cobertura de enfermedades poco frecuentes: el ejemplo de Japón. *Noticia de internet del 5 de marzo de 2014*. Retrieved from <https://www.bcn.cl/observ>
- Bierly, P., & Chakrabarti, A. (1996). Generic Knowledge Strategies in the US Pharmaceutical Industry. *Strategic Management Journal, vol. 17, núm. 1*, 123-135.
- Bogers, J. W. (2017). Open innovation: current status and research opportunities. *Innovation 19:1*, 43-50.
- C. Cheng, E. H. (2014). When Is Open Innovation beneficial? The Role of Strategic Orientation. *Journal of Product Innovation Management, vol. 31, no. 6*, 1235-1253.
- CamBioTec. (2010). *Documento de trabajo del proyecto "Definición de áreas de oportunidad para el desarrollo científico y tecnológico del sector biomédico en el Estado de México"*. México: Fondo Mixto de Fomento a la Investigación Científica y Tecnológica, Conacyt.
- Christensen, J. (2001). Analysing the Technology Base of the Firm. A Multi-dimensional Resource and Competence Perspective. *Towards a Competence Theory of the Firm*, 111-132.

- COFEPRIS. (2018, Febrero 28). *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* . Retrieved from comunicado de prensa : <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/cofepris-fortalece-la-oferta-de-medicamentos-para-enfermed>
- COFEPRIS. (2018). *Gobierno de México*. Retrieved from Listados de Registros Sanitarios de Medicamentos: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/registros-sanitarios-medicamentos>
- COFEPRIS. (2019). *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*. Retrieved from Listados de registros sanitarios de medicamentos: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/registros-sanitarios-medicamentos>
- Comisión Europea. (n.d.). *Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999 – 2003)*.
- CONACYT. (2017). *Informe general del estado de la ciencia, la tecnología y la innovación* . México.
- CONACYT. (n.d.). PECyT 2001-2006, tOMO 2. In *TOMO 2*. doi:968-823-283-1
- CONACYT-SIICYT. (2018). <http://www.siicyt.gob.mx/>. Retrieved from Informe general del estado de la ciencia, tecnología e innovación: <http://www.siicyt.gob.mx/index.php/transparencia/informes-conacyt/>
- Consejo de Salubridad General . (2018). *Lineamientos para la definición, exclusión de enfermedades raras, documento publicado el 11 de Julio de 2017* . Retrieved from <http://www.csg.gob>.

Consejo de Salubridad General (CSG). (2019). *Listado de Enfermedades raras 2018*. Retrieved from <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/enfermedades-raras/listado.html>

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. (2019). *Portal del gobierno de la legislatura*. Retrieved from Artículo 4º: <http://www.sct.gob.mx/JURE/doc/cpeum.pdf>

Coombs, R., & Richards, A. (1993). Strategic control of technology in diversified companies with decentralized R&D. *Technology Analysis & Strategic Management* núm. 5, 385-396.

Cortés, F. (2015). Las Enfermedades Raras. *Revista Médica Clínica Las Condes Volume 26*, 425-431.

Diario Oficial de la Federación. (2013). *Diario Oficial de la Federación del 6 de mayo de 2013, Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones*.

Diario Oficial de la Federación. (2017). *Diario Oficial de la Federación del 19 de enero de 2017, acuerdo por el que se crea la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras*.

DOF. (2013, Abril). *PROY-NOM-257-SSA1-2013*. Retrieved from http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5298031

DOF. (2019, Marzo 16). *Diario Oficial de la Federación (DOF), sobre el reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras*. Retrieved from <http://www.dof.gob.mx/>

- Dosi, G. (1982). "Technological Paradigms and Technological Trajectories: A Suggested Interpretation of the Directions of Technical Change1. *Research Policy*, vol. 1, 147-162.
- Drucker, P. (1995). *Managing In Time of Change*. New York: Truman Talley.
- Drucker, P. P. (1985). *Innovation and entrepreneurship. Practice and principles* (Vol. 1). HarperCollins.
- E. Frigolet Maria, G. A. (2017). Ciencias "ómicas", ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? *REVISTA DIGITAL UNIVERSITARIA*, Vol. 18, Núm. 7. Retrieved from REVISTA DIGITAL UNIVERSITARIA, Vol. 18, Núm. 7 septiembre-octubre 2017.
- Edward S. Dove, V. Ö. (2012). Harnessing Omics Sciences, Population Databases, and Open Innovation Models for Theranostics-Guided Drug Discovery and Development. *Research Overview*, 439-446.
- Ernesto Trens Flores, V. M. (2009). La vinculación de patentes al registro sanitario de medicamentos, ¿es un estímulo a la innovación? El caso México. *Rev Fac Med UNAM Vol. 52 No. 1*, 34-36.
- EURO CERD. (2014). *Comisión Europea para las Enfermedades Raras. Las enfermedades raras, un desafío para Europa*. Retrieved from 2014 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe: <http://ec.europa.eu/health/>
- Eurodis. (2019). *Organización Europea de Enfermedades Raras (Eurodis), portal de información sobre las enfermedades raras en Europa*. Retrieved from www.eurordis.org
- Ezell, S. (2018, Diciembre 14). *Innovate4Health*. Retrieved from Laboratorios Silanes le saca provecho a la propiedad intelectual para desarrollar medicamentos antivenenosos

- innovadores: <https://medium.com/innovate4health/laboratorios-silanes-le-saca-provecho-a-la-propiedad-intelectual-para-desarrollar-medicamentos-93cd94249eee>
- FDA. (2019). *Food and Drug Administration*. Retrieved from <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/>
- FEDER. (2018). *enfermedades-raras.org*. Estudio denominado "ENSERIO". Retrieved from <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/glosario-de-terminos>
- FEMER . (2019). *Federación Española de Enfermedades Raras (FEMER)*. Retrieved from <https://enfermedades-raras.org>
- FEMEXER. (2019). *Federación Mexicana de enfermedades raras FEMEXER*. Retrieved from <http://www.femexer.org/>
- Fontana, D., & Uema, S. (2005). Medicamentos Huérfanos: Una Revisión Necesaria Para Un Problema Sanitario No Resuelto. *Acta Farm. Bonaerense número 24*, 126-128.
- Frias, D. (2000). *Marketing farmacéutico: Colección Marketing Sectorial*. España: Pirámide.
- Fuente Francisco, E. C. (2010). Compendio de definiciones del concepto de "innovación" realizadas por autores relevantes, diseño híbrido actualizado del concepto. *Revista de dirección, organización y administración de empresas*, 61-68.
- Garavelli, C., Gorgogline, M., & Scozzi, B. (2004). "Knowledge Management Strategy and Organization: a Perspective of Analysis. *Knowledge and Process Management*, vol. 11, núm. 4, 273-282.
- Gassmann, O. R. (2008). *Leading Pharmaceutical Innovation*. Cham Springer. doi:<https://doi.org/10.1007/978-3-319-66833-8>

- Gault, F. (2016). Defining and Measuring Innovation in all Sectors of the Economy: Policy Relevance. *OECD Blue Sky Forum III*. Ghent, Belgica.
- Gay, B. (2014). Open innovation, networking, and business model dynamics: the two sides. *Journal of Innovation and Entrepreneurship*, 1-20.
- Giannuzzil Viviana, e. a. (2017). Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, núm 12.
- globalgenes. (2019). Retrieved from www.globalgenes.org
- Gómez, H. (2008). *Formación de capacidades tecnológicas en la industria farmacéutica y el mundo*. México: Ciescas-ipn.
- Gonsen, R., & Jasso, J. (2000). La industria farmacéutica y el sistema de innovación sectorial. *El Mercado de Valores*, 36-44.
- Gregory, M. (1995). Technology management: a process approach. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers*, Vol. 209.
- Guerrero, G. A., & Jiménez, M. L. (2009). Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Fac Med UNAM Vol. 52 No. 6 Noviembre-Diciembre.*, 260-264.
- Guerrero, G. A., & Jiménez, M. L. (2009). Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Fac Med UNAM Vol. 52 No. 6* , 260-264.
- Heras, K. V. (2017). Los problemas de las enfermedades raras en España. *Rev Clin Med Fam vol.10 no.2* , 65-68.

- Hidalgo, A. (1999). La Gestión de la tecnología como factor estratégico de la competitividad industrial. *Economía Industrial no. 330 vol. 4*.
- ICORD. (2012). Declaración Yukiwariso. *Acta Paediatrica, Volumen 101, número 8*. (p. Conferencia Internacional sobre Enfermedades Raras y Drogas Huérfanos). Komaba: Universidad de Tokio.
- Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran. (6 de Marzo de 2019). *Síntesis de Noticias Médicas (información proporcionada por la Secretaría de Salud)*.
- José Luis Solleiro, A. T. (2014). *La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México*. México: Cambio Tec .
- Kenichi, K. (2020). A role model of large-scale university-industry collaboration in Japan: The case of Chugai Pharmaceutical and Osaka University. *Annals of business administrative science*, 1-16.
- Lichtenberg, F. (2003). The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal disease-level data from 52 countries, 1982-2001. *National Bureau of Economic Research*.
- Luzzatto, L., Hyry, H., & Schieppati, A. (2018). on behalf of the Second Workshop on Orphan Drugs participants. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *The Lancet*. doi:<https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
- Manzanares, M. D., & Gómez, F. G. (2008). La relación entre la postura tecnológica de la empresa y su estrategia de conocimiento. Un análisis de su efecto en los resultados. *Revista Europea de Dirección y Economía de la Empresa, vol. 17, núm. 4*, 29-54.
- Merck Sharp & Dohme. (2019). *Merck Sharp & Dohme de España*. Retrieved from www.msd.es

- Moreno, S. L., & Ojeda, R. H. (2011). Organización del abasto de medicamentos en los servicios estatales de salud. Potenciales consecuencias de la mezcla público-privada. *Salud pública Méx vol.53 supl.4*.
- Nagore, C., Lacalle, E., & Arteché, L. (2008). El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *Anales Sis San Navarra vol.31, supl. 2*.
- NASA. (2012, Octubre 28). NASA. Retrieved from Technology Readiness Level: https://www.nasa.gov/directorates/heo/scan/engineering/technology/txt_accordion1.html
- OCDE. (2010). The OECD Innovation Strategy, getting a head start on tomorrow. Paris.
- OCDE. (2013, Enero 11). *Glosary of Statistical Terms*. Retrieved from <https://stats.oecd.org/glossary/detail.asp?ID=1583>
- OCDE y Eurostat. (2005). *Manual de Oslo, Guia para la recogida e interpretación de datos sobre innovación*.
- OECD. (1994). THE MEASUREMENT OF SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL ACTIVITIES USING PATENT DATA AS SCIENCE AND TECHNOLOGY INDICATORS. Paris: OECD. Retrieved from https://www.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/the-measurement-of-scientific-and-technological-activities-using-patent-data-as-science-and-technology-indicators_9789264065574-en
- OECD. (2015). *Frascati Manual. The measurement of scientific and technological activities*. Paris: OECD. doi:<http://dx.doi.org/10.1787/9789264239012-en>

- OMS. (2012). *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. Retrieved 2019, from Unidos para combatir las enfermedades raras: <https://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>
- OMS. (2019). *Organización mundial de la salud (OMS)*. Retrieved from <https://www.who.int/>
- OPS. (2009). *El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: contexto, desafíos y perspectivas*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.
- Orphanet. (2019). Retrieved from <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- Orphanet. (2019). *orphanet.com*. Retrieved from <https://www.orpha.net/>
- Pandey, N., & Desai, P. N. (2017). Exploring ‘Global Innovation Networks’ in Bio clusters: A case of genome Valley in Hyderabad, India. *J Scientometric Res. Vol 6 Issue 1* , 23-35.
- Parlamento Europeo. (1999, Diciembre 16). *Reglamento (CE) no 141/2000*. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu>
- Patiño, V. H. (2009). *Propuesta de un modelo de transferencia de conocimiento científico-tecnológico para México*. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia.
- Piedras, M. O., & Rebolledo, J. L. (2013). La gestión de la innovación en empresas farmacéuticas mexicanas. *XVIII Congreso Internacional de Contaduría. Administración en Informática*. México D.F.: ANFECA.
- Plaza, J. A. (2018, Octubre www.diariomedico.com). Noticia electrónica titulada: La UE activa la actualización normativa sobre fármacos infantiles y enfermedades raras.

- PMFarma. (2019, Febrero 28). NOTICIA del 28 Febrero 2019. Cómo participa la industria biofarmacéutica en las enfermedades desatendidas en México. México. Retrieved from <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/15543-como-participa-la-industria-biofarmaceutica-en-las-enfermedades-desatendidas-en-mexico.html>
- PNTI. (2018, Abril 5). *Modelo de gestión de tecnología*. Retrieved from Modelo de gestión de tecnología: <http://blog.fpnt.org.mx/modelo-gdt>
- Porter Michael E., M. R. (2011). La creación del valor compartido. *Harvard Business Review-América Latina*.
- Porter, M. E. (2005). *Estrategia Competitiva: técnicas para el análisis de la empresa y sus competidores*. México: Continental.
- Posada, M., & Martín, A. C. (2008). Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An. Sist. Sanit. Navar, Vol. 31, Suplemento 2*.
- Possani, L. D. (2003). The Past, Present, and Future of Biotechnology in Mexico. *Nature Biotechnology 21*, 582-583.
- Raul Kartus, A. K. (2013). Innovation, product development and patents at universities. *Estonian Journal of Engineering*, 4-17.
- Ribes, M. G., Gonzales, M. V., & Justel, J. S. (2013). Abordando las Enfermedades Raras desde la consulta de Atención Primaria: si se quiere, se puede. *REV CLÍN MED FAM 6 (1)*, 32-36.
- Rothwell, R. (1994). Towards the Fifth-generation Innovation Process. *International Marketing Review, Vol. 2 , Núm. 1*, 7-31.

- Schuhmacher, A., Germann, P.-G., Gassmann, H. T., & Oliver. (2013). Models for open innovation in the. *Drug Discovery Today*, 1133-1137.
- Secretaría de Economía. (2013). *Industria Farmacéutica. unidad de inteligencia de negocios*. Retrieved from https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf
- Secretaría de Salud . (2018, Febrero 28). *Alrededor de 8 millones de mexicanos viven con enfermedades raras*. Retrieved from <https://www.gob.mx/salud/articulos/alrededor-de-8millo>
- Secretaría de Salud. (2005). *Hacia una política farmacéutica integral para México*. Ciudad de México. doi:ISBN 970-721-274-8
- Seurat, J., & Morín, R. (1989). Strategic Use of Technology. *California Management* 31 vol. 4, 91-112.
- Solleiro, J. L. (2010). *Estudio de la competitividad en la industria biofarmacéutica del Estado de México*”,. Toluca. Mex.: CamBioTec.
- Solleiro, J. L., Terán, A., López, R., Inurreta, Y., & Castillo, J. (2014). *La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México*. México: Cambio Tec.
- Solleiro, J., & Castañón, R. (2008). *Gestión Tecnológica: conceptos y prácticas*. . México D.F.: Plaza y Valdés.
- SSA. (2019). *Secretaría de Salud*. Retrieved from Gobierno de México: <https://www.gob.mx/salud/>

- Takeda, H. (2014). *Incentives and Regulatory Considerations in Orphan Drug/Medical Device Development, Situation in Japan Incentives and Regulatory Considerations in Orphan Drug/Medical Device Development, Situation in Japan*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-incentives-regulatory-considerations-orphan-drug/medical-device-development-situation-japan-hiroshi-takeda_en.pdf
- Tariq Al Hawi, I. A. (2018). Innovation Models for Public and Private Organizations: A Literature Review. *The IEEE International Conference on Industrial Engineering and Engineering Management*.
- Tépoz, J. S., & Soto, F. J. (n.d.). *estrategía de liberación de medicamentos genéricos para el ahorro de las familias*. Retrieved Febrero 2020, from <http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no1/acciones.html>
- U.S Gov. (1983). *Food and Drugs Administration*. Retrieved from Public Law 97-414, 1983: <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/>
- US Government. (2002). *Rare Disease Act, US, november 6, 2012*.
- Valdivieso, M. Z. (2000). Redes de innovación. *Redes, Volumen 7, número 15*, 139-150.
- Vázquez, H. (2011, agosto). Usos de toxinas recombinantes de alacranes del norte de Africa. *Gaceta Biomedicas*, p. 5.
- W. Viscusi, J. V. (2000). *Economics of Regulation and Antitrust*. Massachusetts: MIT Press.
- WHO. (2004). *The World Medicines Situation, WHO*.

Yeverino Juárez, J. A. (2015). *La transferencia tecnológica universitaria en México: Un análisis de sus determinantes y sus resultados*. Madrid: Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

Zahra, S., & Covin, J. (1993). Business Strategy, Technology Policy and Firm Performance. *Strategic Management Journal*, vol. 16, 451-478.