

Julio, 2024

Síntesis Rápida de Evidencia:

Experiencia internacional

¿Cuáles son las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para enfermedades poco frecuentes a nivel internacional?

Las enfermedades poco frecuentes (EPOF), son aquellas que afectan a no más de 5 de cada 10.000 personas. Se estima que alrededor del 95% carecen de un tratamiento aprobado (1).

La decisión sobre la cobertura de los tratamientos en los sistemas de salud, a menudo se basa en la evaluación de tecnologías sanitarias (ETESA). Sin embargo, esta evaluación para tratamientos de EPOF se enfrenta a desafíos particulares, como la mayor incertidumbre sobre la evidencia y el alto precio de los productos (2).

Este escenario ha llevado a un reconocimiento de las dificultades de someter a este tipo de tratamiento a los procesos convencionales de ETESA, y de la necesidad de discutir sobre criterios diferenciados de evaluación (2,3).

Es en este contexto, que el Departamento de Ciclo Vital, de la División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE), ha solicitado esta síntesis sobre metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF a nivel internacional.

¿Qué es una síntesis rápida de evidencia experiencias internacionales?

Es una recopilación de la evidencia disponible sobre una política, modo de organización u otras intervenciones.

✓ Esta síntesis incluye

- Contextualización del problema.
- Experiencia de países/ en el abordaje del problema analizado
- Consideraciones de implementación

✗ Esta síntesis no incluye:

- Recomendaciones explícitas de la decisión a tomar o modo de implementación.

Se incluyen 5 países

Tabla resumen de las principales características de ETESA para EPOF por país

Criterios revisados	 Chile	 Reino Unido	 Canadá	 Colombia	 Brasil	 Argentina
Institución ETESA	MINSAL Departamento de ETESA y SBE	NICE	CADTH ¹	IETS	CONITEC	CONETEC
Consideraciones para ETESA de tratamiento EPOF	Acepta menor grado de certeza en la evidencia	Umbral diferenciado de costo - efectividad para enfermedades ultra raras.	Acepta menor grado de certeza en la evidencia	Acepta evidencia proveniente de estudios que no sean ECA	Umbral diferenciado de costo efectividad	Participación de paciente representante de EPOF en distintas etapas del proceso.
Prevalencia para incluir excepciones	Menos de 50 en 100.000	Menos de 1 en 50.000.	1 en 100.000	Menor a 1 en 100.000	65 en 100.000 personas	No incluye. Sin embargo, define EPOF: 1 en 2000
¿Existe cobertura de financiamiento para EPOF por el sistema de salud?	Garantizado a condiciones específicas de salud cubiertas por leyes GES y LRS.	Sí. Tratamiento es financiado por NHS en un plazo de 3 meses desde la recomendación	Sí. Cobertura depende de lo que decida cada provincia en base a la recomendación del CADTH	Sí. Garantizado para aquellas enfermedades reconocidas por el registro del SGSSS.	Sí. Política Nacional para la Atención Integral de EPOF, garantizada a través del SUS.	Sí. Cobertura de la ley de EPF. Uso de SURGE como mecanismo de reembolso.

¹ Ahora conocida como Canada's Drug Agency (CDA); NR: No se reporta; MINSAL: Ministerio de Salud; SBE: Salud Basada en la Evidencia; GES: Garantías explícitas en Salud; LRS: Ley Ricarte Soto; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud; CONITEC: Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías; CONETEC: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; SUS: Sistema Único de Salud. SURGE: Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades.

Introducción

Las enfermedades raras o poco frecuentes (EPOF), son aquellas con muy baja prevalencia a nivel poblacional, que afectan a 5 de cada 10.000 personas (1). Se estima que en conjunto, las EPOF afectan alrededor de unos 350 millones de personas en todo el mundo. Muchas de estas enfermedades se manifiestan durante la infancia, y suelen ser crónicamente incapacitantes y potencialmente mortales. Las personas que padecen EPOF a menudo necesitan servicios sanitarios altamente especializados, lo que supone costos elevados para sus familias y la sociedad (1,5).

A pesar de los avances científicos, alrededor del 95% de las EPOF conocidas todavía carecen de un tratamiento aprobado. En parte, debido a su alto costo y a que este tipo de enfermedades presentan desafíos de investigación particulares dada su menor prevalencia, lo que dificulta la generación de evidencia para respaldar su efectividad (1,5).

En diversos países, la decisión sobre la inclusión o cobertura de nuevos tratamientos en un sistema de salud se basa en un proceso de ETESA (2).

La *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) define ETESA como un proceso multidisciplinario que utiliza métodos explícitos para determinar el valor de una tecnología sanitaria en diferentes puntos de su ciclo de vida. Su propósito consiste en informar la toma de decisiones para promover un sistema de salud equitativo, eficiente y de alta calidad (6).

En Chile, el responsable de esta evaluación es el Ministerio de Salud a través del Departamento de Evaluación en Tecnologías Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Si bien han existido avances en la cobertura de EPOF en Chile gracias a los fondos comprendidos en las Garantías Explícitas en Salud y en la Ley Ricarte Soto (5,7) aún existen desafíos para mejorar y adecuar las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para este tipo de tratamientos (5,8).

Es en este contexto, y con el objetivo de contar con información actualizada y relevante sobre las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF en otros países, es que el Departamento de Ciclo Vital, de la División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE), ha solicitado esta síntesis.

METODOLOGÍA

¿Cómo se realizó la búsqueda de evidencia?

Se buscaron documentos en páginas gubernamentales y agencias ETESA, incluyendo conceptos: "Enfermedades raras o poco frecuentes"; "Enfermedades huérfanas" "Medicamentos de alto costo" en los idiomas oficiales de cada país.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en Google.

Los términos y estrategia de búsqueda se encuentran en el [Anexo 1](#).

¿Cómo se seleccionó la evidencia?

Se priorizaron documentos elaborados por instituciones gubernamentales.

Criterios y países de interés

Para delimitar los alcances de este informe el Departamento de Ciclo Vital de la División de Prevención y Control de Enfermedades en conjunto con la Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia (UPSIE), del Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia (ETESA-SBE), definieron las siguientes **características de interés** para reportar sobre metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias específicas para enfermedades poco frecuentes:

1. Institucionalidad: marco institucional en que se desarrolla el proceso de ETESA en EPOF.
2. Metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF.
3. Mecanismos de financiamiento de tecnologías sanitarias para EPOF.

Para hacer la comparación de países, primero se describieron las condiciones o características de interés para Chile, de modo de establecer el contexto local del proceso de ETESA. Como territorios de comparación se determinaron **5 países** en los cuales se solicitó explorar las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para enfermedades poco frecuentes a nivel internacional. Los países seleccionados fueron:

1. [Reino Unido](#)
2. [Canadá](#)
3. [Colombia](#)
4. [Brasil](#)
5. [Argentina](#)

El mapa de los países y territorios incluidos puede encontrarse en el [Anexo 2](#).

Hallazgos

A continuación, se presentan las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF a nivel internacional, según país explorado en esta síntesis.

En las tablas reportadas por país se presentan de manera diferenciada la **revisión de la evidencia** y su respectiva **valoración** (*appraisal*) por parte de los comités a cargo del proceso de recomendación. Esta distinción es consistente con diferentes modelos internacionales (6,9) que establecen las etapas comunes de un proceso ETESA. En las tablas presentadas se incluyen las consideraciones especiales, en caso de haberlas, que se toman en cuenta para la evaluación de tecnologías destinadas a los tratamientos de EPOF.

Chile

Institucionalidad ETESA			
Contexto del sistema de salud	El Sistema de Salud chileno es de carácter mixto, compuesto de fondos y prestadores públicos y privados. El sector público lo integran los organismos que componen el Sistema Nacional de Servicios de Salud (SNSS): el Ministerio de Salud (MINSAL) y sus organismos dependientes. El financiamiento proviene del aporte fiscal junto al aporte obligatorio de los asalariados que corresponde al 7% de sus sueldos. El componente público lo gestiona el Fondo Nacional en Salud (FONASA) y el aseguramiento privado se hace a través de las Instituciones de Salud Provisional (ISAPRE) (10). En 2019 FONASA cubría al 78% de la población (11).	Institución ETESA	El año 2017 se crea el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud basada en la Evidencia (ETESA/SBE), dependiente de la División de Planificación Sanitaria, dentro de la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud. El objeto del Departamento de ETESA/SBE es la provisión y análisis de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones en salud, a nivel de política pública, de sistemas de salud, de decisiones de cobertura y de recomendaciones clínicas. El departamento está estructurado por las unidades de: Evidencia Clínica, de Evaluaciones económicas y de Políticas de Salud Informadas por Evidencia (12). Las evaluaciones realizadas por ETESA/SBE se aplican de manera normativa a los tratamientos de alto costo que serán cubiertos por la Ley Ricarte Soto (LRS) (7).
Metodología ETESA			
Consideraciones para la evaluación de tratamientos para EPOF: Ley Ricarte Soto (ley 20850)			
Descripción de programa de evaluación	La ley 20.850, promulgada el año 2015, crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo. La ley otorga protección financiera a condiciones específicas de salud, tales como enfermedades oncológicas, inmunológicas y poco frecuentes, que hayan sido determinadas a través de un decreto supremo del Ministerio de Salud. Para incorporar nuevas tecnologías sanitarias a la LRS, el Departamento ETESA-MINSAL conduce un proceso en tres etapas: evaluación, recomendación y decisión (11). Los Ministerios de Salud y de Hacienda, fijan el umbral de costo anual sobre el cual se considera que un diagnóstico o un tratamiento es de alto costo (7).		
Revisión de evidencia	La evidencia considerada en la revisión del proceso ETESA está compuesta por: Evidencia de seguridad, efectividad clínica, consideraciones económicas, análisis de impacto presupuestario, aspectos de implementación en el sistema de salud, repercusiones éticas y jurídicas (13). No se identifican consideraciones específicas para EPOF en los métodos utilizados para revisar evidencia.		
Valoración	En la etapa de recomendación, una comisión de expertos en un proceso deliberativo que incluye representantes de agrupaciones de pacientes realizan una priorización en base a los resultados de la evaluación (13). Entre los diversos criterios para considerar que un tratamiento es recomendable, se establece que deben ser intervenciones cuya evidencia de efectividad en el caso de enfermedades de baja prevalencia (menos de 50/100.000 habitantes) sea baja, moderada o alta. Mientras que en el caso de enfermedades de alta prevalencia se requiere que la evidencia de efectividad sea moderada o alta (13).		



Mecanismos de financiamiento

Los resultados del proceso de valoración se convierten en la recomendación formal a la autoridad sanitaria quien finalmente toma la decisión. Con la LRS, se cubre el 100% del valor de los medicamentos de alto costo, que se encuentran garantizados para cada problema de salud definido. Por otra parte, el Régimen General de Garantías en Salud, establece las prestaciones y los programas que el Fondo Nacional de Salud deberá cubrir a sus respectivos beneficiarios. El Régimen General de Garantías contiene las Garantías Explícitas en Salud (GES) relativas a acceso y protección financiera con que deben ser otorgadas las prestaciones asociadas a un conjunto priorizado de programas y enfermedades(14). Actualmente, se encuentran incorporados a este Sistema de Garantías 87 problemas de salud, de los cuales dos son EPOF (5).



Reino Unido

En Reino Unido recientemente se publicó *The UK Rare Disease Framework* (3), el cual establece un marco de prioridades para la elaboración de los planes nacionales para enfermedades raras. Estos planes (15-17) establecen una serie de acciones para mejorar el acceso a tratamientos para EPOF, algunos de estos avances se centran en modificaciones de la metodología utilizada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para hacer las recomendaciones en base a la efectividad y seguridad de los nuevos medicamentos. En la siguiente tabla se presenta el funcionamiento de su programa estándar de ETESA, el cual abarca tratamientos para EPOF (no de manera exclusiva) (*Standard Technology Assessment*), y el de su programa de tecnologías especializadas que conlleva una valoración específica para tratamientos para enfermedades ultra raras (*Highly Specialised Technologies*).

Institucionalidad ETESA			
Contexto del sistema de salud	El Reino Unido cuenta con cobertura universal en salud desde la creación del NHS. El acceso al sistema de salud es acorde a las necesidades clínicas de las personas y no en función de su capacidad de pago (18). Su financiamiento proviene principalmente de impuestos generales y un 20% de lo recaudado por el seguro nacional aplicado a empleadores y empleados (19).	Institución ETESA	La cobertura pública de cualquier medicamento nuevo aprobado en Reino Unido requiere un proceso de ETESA realizado por NICE. Éste es un organismo público e independiente, que brinda orientación para mejorar la atención sanitaria y social. El instituto evalúa la eficacia clínica y la costo-efectividad de las nuevas tecnologías sanitarias, para lo cual dispone de una evaluación estándar de tecnologías y otra diferenciada para tecnologías altamente especializadas (15).
Metodología ETESA			
Consideraciones para la evaluación de tratamientos para EPOF			
	<i>Standard Technology Assessment (STA)</i>	<i>Highly Specialised Technologies (HST)</i>	
Descripción del programa de evaluación	La evaluación puede ser para medicamentos, dispositivos médicos, técnicas de diagnóstico, procedimientos quirúrgicos, actividades de promoción de la salud. NICE señala que los métodos y procesos de evaluación están diseñados para ser flexibles y adaptables a todas las tecnologías y condiciones. Por lo tanto, serían adecuados para la mayoría de las tecnologías que tratan enfermedades raras (20).	El HST está previsto para casos excepcionales, ya que evalúa tecnologías para enfermedades muy raras que necesitan las consideraciones y flexibilidades específicas permitidas por el programa. Evalúa tecnologías que cumplan con los siguientes cuatro requisitos: <ul style="list-style-type: none"> - Prevalencia de la EPOF a tratar de menos de 1 entre 50.000; - No más de 300 personas en Inglaterra son elegibles para la tecnología en su indicación autorizada y no más de 500 en todas sus indicaciones; - La condición para la que está indicada la tecnología acorta significativamente la vida o perjudica gravemente la calidad de vida; 	

		- No existen opciones de tratamiento satisfactorias o es probable que la tecnología ofrezca un beneficio adicional significativo sobre las opciones de tratamiento existentes (16).
Revisión de evidencia	La evidencia considerada en la revisión del proceso ETESA está compuesta por: Evidencia de seguridad, efectividad clínica, consideraciones económicas y análisis de impacto presupuestario (21). No se identifican consideraciones específicas para EPOF en los métodos utilizados para revisar evidencia.	
Valoración	<ul style="list-style-type: none"> - NICE incorporó un modificador de gravedad para que los comités consideren la severidad de la enfermedad al hacer recomendaciones. De esta forma los comités podrán dar mayor importancia a los beneficios del tratamiento para estas enfermedades (3,15). Si bien este modificador es para todas las tecnologías evaluadas y no solo para EPOF, se reconoce su aporte considerando que muchas EPOF son de alta gravedad (13). - Este programa dispone de un umbral de pago por relación costo-efectividad incremental (ICER) de €20.000 a €30.000 por Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC ganado), sin excepciones para EPOF (16,17). - Cuando haya evidencia incierta en relación con un medicamento para EPOF, considerando lo reducido de la población dada la baja prevalencia para realizar estudios, NICE podrá adoptar una actitud más flexible y proporcional hacia la incertidumbre de la evidencia dentro de su toma de decisiones (3,15). 	Valoración mayor de los beneficios de estas tecnologías al disponer de un umbral de pago por ICER más alto que en el programa de STA. El umbral de pago es de €100.000 a €300.000 por AVAC ganado (16,17). Para esto el comité otorga un peso adicional que varía dependiendo del número de AVAC obtenidos a lo largo de la vida de los pacientes. El comité aplicará una ponderación entre 1 y 3, utilizando incrementos, para un rango entre 10 y 30 AVAC ganados (15).
Mecanismos de financiamiento		
<p>En Reino Unido la recomendación del comité de valoración de NICE es vinculante, por lo que equivale a la toma de decisión sobre la incorporación del medicamento al sistema de salud NHS (15). El financiamiento de las tecnologías recomendadas por NICE es asumido por el NHS, el cual cuenta con tres meses desde una recomendación para incorporarla en el sistema de salud (21). Sin embargo, el NHS tiene un presupuesto fijo, por lo que cualquier recomendación de un medicamento limitará el acceso a otros medicamentos. NICE establece además de un umbral de impacto para una tecnología de €20 millones por año en sus primeros 3 años de incorporación (21). Por otra parte, existe la posibilidad de que NICE recomiende un acceso controlado del medicamento financiado con el <i>Innovative Medicine Fund</i> (IMF) el cual cuenta con un presupuesto de €340 millones al año, y proporciona acceso temprano a medicamentos, incluidos aquellos para EPOF, a los que se les ha concedido autorización de comercialización, pero en los que aún se requiere más data para poder respaldar la certeza en la evidencia de manera de obtener una recomendación del NICE. Las compañías pueden incluir una propuesta para el acceso a este programa al momento de solicitar una evaluación a NICE (3,22).</p>		

Canadá

Se identificaron dos organismos principales a cargo del proceso ETESA en CANADÁ: el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) la cual proporciona información basada en evidencia sobre consideraciones clínicas y económicas de las tecnologías sanitarias para los 13 planes de seguro de salud provinciales y territoriales, a excepción de Quebec donde el organismo responsable es el *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) (23). Este reporte se centra en la experiencia del CADTH dado su mayor protagonismo a nivel nacional, y aborda específicamente su programa de revisión de drogas comunes (no oncológicas).

Institucionalidad ETESA			
Contexto del sistema de salud	Canadá tiene un sistema de salud con cobertura universal, administrado de manera descentralizada. Se financia con fondos públicos a través del <i>Medicare</i> . La atención de salud es administrada principalmente por las 13 provincias y territorios del país. Cada uno tiene su propio plan de seguro y recibe fondos del gobierno federal en forma per cápita. Los beneficios varían por provincia, sin embargo, todos los ciudadanos pueden acceder a los servicios médicos necesarios de forma gratuita (24).	Institución ETESA	La agencia encargada de los procesos de ETESA es la CADTH, organismo independiente y sin fines de lucro. Realiza revisiones través de sus programas principales: <i>Common drug review</i> (CDR) y <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i> (pCODR) para medicamentos oncológicos. En el año 2024 CADTH cambió su nombre a <i>Canada's Drug Agency</i> (CDA) y expandió sus funciones: Mejorar la prescripción y el uso adecuado de los medicamentos, aumentar la recopilación de datos y ampliar el acceso a datos sobre medicamentos y tratamientos; reducir la duplicación del sistema de drogas y la falta de coordinación (25).
Metodología ETESA			
Consideraciones para la evaluación de tratamientos para EPOF: <i>Common Drug Review</i> (CDR)			
Descripción del programa de evaluación	El CDR en específico se centra en todos los medicamentos a excepción de los medicamentos oncológicos y de los productos de proteínas plasmáticas (26).		
Revisión de evidencia	La evidencia considerada en la revisión del proceso ETESA está compuesta por: Evidencia de seguridad, efectividad clínica, consideraciones económicas y análisis de impacto presupuestario (26). No se identifican consideraciones específicas para EPOF en los métodos utilizados para revisar evidencia.		
Valoración	El comité de expertos del CADTH puede tomar en consideración circunstancias especiales en los que exista evidencia clínica y económica incierta. Podrá emitir una recomendación para reembolsar con condiciones (puede fijar requisitos de prescripción, de renovación, o de precio) debido a los desafíos en la realización de ensayos clínicos y en presencia de importantes necesidades médicas no cubiertas. En estas situaciones, la evidencia disponible debe sugerir razonablemente que el medicamento podría reducir la morbilidad y/o mortalidad (26) Las siguientes consideraciones pueden ser tomadas en cuenta de manera discrecional por el comité, no son exhaustivos ni se imponen obligaciones procesales (26):		

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La condición es potencialmente mortal, gravemente debilitante o de naturaleza grave y crónica. ✓ Afecta a un número relativamente pequeño de pacientes (incidencia de menos de 5 en 10.000, pero normalmente más cerca de 1 en 100.000) ✓ A menudo tiene una base genética, comienza en el nacimiento o en la primera infancia y conduce a una esperanza de vida más corta. Implica una pesada carga para sus cuidadores y el sistema de atención sanitaria. ✓ Es difícil de estudiar debido a la pequeña población de pacientes. ✓ Hay una ausencia de tratamientos alternativos farmacológicos o no farmacológicos clínicamente eficaces. ✓ Existe una morbilidad y mortalidad sustanciales a pesar de los tratamientos disponibles.
Mecanismos de financiamiento	
<p>Debido a la naturaleza descentralizada del sistema de salud de Canadá, las recomendaciones del CADTH no se implementan normativamente a nivel nacional. La decisión final es tomada por los respectivos planes públicos de cada provincia y territorio (27). Los planes públicos de medicamentos deciden sobre la cobertura de tratamientos con la ayuda de la orientación de la CADTH. Si los planes públicos de medicamentos deciden pagar por un medicamento, la <i>pan-Canadian Pharmaceutical Alliance</i> (pCPA) negocia el precio del medicamento con el fabricante. Posterior a esto, los planes públicos de medicamentos federales, provinciales y territoriales deciden si pagarán por el medicamento, y si establecerán condiciones para su uso (27).</p>	



Colombia

Colombia recientemente publicó su Plan Nacional para la Gestión de Enfermedades Huérfanas/ Raras (28), el cual da cuenta de los avances normativos y el marco conceptual con relación a las EPOF, estableciendo una hoja de ruta para mejorar la salud de las personas que padecen enfermedades raras. La información que se presenta a continuación se centra principalmente en la metodología de evaluación de nuevos tratamientos establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Institucionalidad ETESA			
Contexto del sistema de salud	El sistema de salud de Colombia se basa en un principio de universalidad. Todos los ciudadanos se unen a uno de los dos tipos de seguro: a través de contribuciones para las personas asalariadas o uno subsidiado para personas desempleadas. Ambos permiten acceder a un paquete único de servicios definido por el Plan de Beneficios en Salud (PBS). Las Entidades Promotoras de Salud (EPS) públicas y privadas, son responsables de garantizar el acceso a las prestaciones del plan obligatorio de salud (29).	Institución ETESA	El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin fines de lucro, creada en 2011, con participación de entidades públicas y privadas. Contribuye al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica (30).
Metodología ETESA			
Consideraciones para la evaluación de tratamientos para EPOF			
Descripción del programa de evaluación	No se identifica un programa específico de evaluación.		
Revisión de evidencia	<p>La evidencia considerada en la revisión del proceso ETESA está compuesta por: Evidencia en seguridad, efectividad clínica, consideraciones económicas y análisis de impacto presupuestario (31,32).</p> <p>IETS no cuenta con una estimación específica del umbral de costo-efectividad. En general se considera la intervención como “costo-efectiva” en caso de que su ICER sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita. No se identifican umbrales diferenciados para tratamientos de EPOF(32).Se identificaron las siguientes consideraciones específicas para EPOF en los métodos utilizados para revisar evidencia de efectividad clínica:</p> <p>La metodología de revisión de evidencia clínica prioriza aquella proveniente de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), sin embargo, se exceptúan los casos de tratamientos para enfermedades ultra - raras (con una prevalencia menor a 1 por 100 000), en cuyo caso se dificulta lograr un número suficiente de participantes para ECA. Sin embargo, solo se aceptará evidencia que incluya la comparación con una fuente de control apropiada. Esta</p>		

	fuelle de control en enfermedades sin tratamientos previos, puede ser una comparación con una cohorte histórica que represente la historia natural de la enfermedad (31).
Valoración	IETS entrega una recomendación final al Ministerio de Salud basada en seis posibles categorías de valor terapéutico (8). No se identificaron procedimientos diferenciados en la valoración para tratamientos para EPOF.
Mecanismos de financiamiento	
<p>El año 2010, Colombia aprobó una legislación sobre el tratamiento de enfermedades raras y ultra raras (Ley 1.392 de 2010 y Ley 1.438 de 2011). La legislación establece la confección de un listado, renovable cada dos años, de enfermedades que cumplen con los criterios establecidos y garantiza la cobertura a través de financiamiento para diagnóstico y tratamiento. La legislación autoriza además al gobierno federal a adoptar un sistema centralizado de compra de medicamentos (28). Por otra parte, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras establece como meta para el año 2031 contar con mecanismos de financiación sostenibles para EPOF por medio de las siguientes acciones (28):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Avanzar en mecanismos de negociación para EPOF. b) Integrar los diferentes actores del sistema para identificar mecanismos innovadores de financiamiento; por ejemplo, Donaciones, fondos de responsabilidad Social Empresarial, entre otros. c) Evaluar la mejor manera de lograr la sostenibilidad financiera: un fondo específico para Enfermedades Huérfanas/Raras vs el presupuesto general de la salud que tenga una perspectiva de largo plazo. 	



Brasil

El año 2014, a través de la Resolución 199 del Ministerio de Salud de Brasil, se implementó la Política Nacional de Atención Integral a las Personas con Enfermedades Raras, con el objetivo de garantizar su atención de salud (33). La información que se presenta a continuación se centra principalmente en la metodología de evaluación de nuevos tratamientos establecida por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías (CONITEC) cuya evaluación constituye un elemento normativo en la inclusión de nuevos medicamentos en la atención garantizada por la resolución 199.

Institucionalidad ETESA			
Contexto del sistema de salud	El <i>Sistema Único de Saúde</i> (SUS) constituye un sistema de salud público universal y descentralizado, es financiado con ingresos fiscales y contribuciones de los gobiernos federal, estatal y municipal. La administración y prestación de atención están a cargo de los municipios o estados. Aproximadamente el 75% de los ciudadanos dependen únicamente del SUS. Las tasas mínimas de contribución para gastos de salud están definidas por ley de la siguiente manera: Federal: 15 % del ingreso neto actual del gobierno. Estado: 12% de los ingresos totales. Municipal: 15% de los ingresos totales (34).	Institución ETESA	La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC fue creada el año 2011. La Comisión, asistida por el Departamento de Gestión e Incorporación de Tecnologías en Salud - DGITS, tiene como objetivo asesorar al Ministerio de Salud sobre la incorporación, exclusión o alteración de tecnologías en salud para el SUS, así como en la elaboración y actualización de protocolos clínicos (35).18-07-2024 9:36:00
Metodología ETESA			
Consideraciones para la evaluación de tratamientos para EPOF			
Descripción del programa de evaluación	No se menciona un programa específico de evaluación.		
Revisión de evidencia	<p>La evidencia considerada en la revisión del proceso ETESA está compuesta por: Evidencia de seguridad, efectividad clínica, consideraciones económicas y análisis de impacto presupuestario (36,37).</p> <p>Se identificaron las siguientes consideraciones específicas para EPOF en los métodos utilizados para revisar evidencia de efectividad clínica:</p> <p>Para la evaluación de efectividad clínica se prefiere la evidencia proveniente de los siguientes diseños de investigación: revisión sistemática con o sin metaanálisis; ensayos clínicos aleatorios; ensayos clínicos cuasi aleatorios, ensayos clínicos no aleatorios; cohortes prospectivas y/o retrospectivas con grupo control; control de caso. Se reconocen situaciones específicas, como preguntas de investigación relacionadas con enfermedades raras, en las que pueden considerarse otros tipos de diseños, como cohortes experimentales únicas sin un grupo de comparación, series de casos o informes de casos (36,37).</p>		

<p>Valoración</p>	<p>Se identificaron las siguientes consideraciones específicas para EPOF:</p> <p>El valor del umbral de costo efectividad calculado para el año 2022 fue de: \$ 40.000. Los valores del umbral se actualizan anualmente de acuerdo con la variación del PIB per cápita brasileño. En el contexto de la última revisión a la metodología utilizada por CONITEC, se propuso la posibilidad de usar un umbral distinto, hasta 3 veces al ya establecido para las siguientes situaciones (38):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad que afecta a niñas y niños y que produce reducciones importantes en AVAC. ▪ Enfermedad grave con reducciones importantes en AVAC. ▪ Enfermedad rara (65 personas cada 100.000 individuos) con reducciones importantes en AVAC. ▪ Enfermedad endémica en situaciones de bajos ingresos con pocas alternativas terapéuticas disponible. <p>Para el caso de enfermedades ultra raras (1 por cada 50.000) se señala que se encuentra pendiente para el reglamento contar con criterios específicos por parte de CONITEC (27).</p> <p>Todas las recomendaciones emitidas por CONITEC se someten a una consulta pública. Las contribuciones y sugerencias de la consulta pública son organizadas y evaluadas por una comisión, que emite una recomendación final (35).</p>
<p>Mecanismos de financiamiento</p>	
<p>El informe con la recomendación de CONITEC se envía a la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos (SCTIE) del Ministerio de Salud para la decisión final de parte del Ministro/a sobre la incorporación de las tecnologías al SUS (35). Una vez que un medicamento nuevo es aprobado por el Ministerio de Salud, el Componente Especializado de la Asistencia Farmacéutica (CEAF) es responsable de financiar y distribuir los medicamentos para tratamientos especializados asegurando que los pacientes en todas las regiones de Brasil tengan acceso (39).</p> <p>El año 2014, la resolución 199 del Ministerio de Salud de Brasil estableció la Política Nacional para la Atención Integral de Personas con Enfermedades Raras que tiene como objetivo garantizar la atención sanitaria a los pacientes con enfermedades raras a través del SUS. La resolución señala que la utilización de tecnologías destinadas a la promoción, prevención y atención integral, incluyendo tratamientos farmacológicos deben ser el resultado de recomendaciones formuladas por órganos gubernamentales con base en la evaluación y proceso CONITEC (33).</p>	



Argentina

El año 2011, se publicó en Argentina la ley 26.689 de Enfermedades Poco Frecuentes que tiene por objeto la promoción del cuidado integral de la salud de las personas con EPOF, mejorar la calidad de vida de ellas y sus familias (40). La información que se presenta a continuación se centra principalmente en la metodología de evaluación de nuevos tratamientos establecida por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) cuyos procesos de evaluación incluyen aquellos medicamentos y tratamientos requeridos para la atención de pacientes con EPOF.

Institucionalidad ETESA	
Contexto del sistema de salud del país	<p>El Sistema Nacional de Salud (SNS) es universal y se financia con impuestos y rentas generales, siendo incorporado en el presupuesto nacional y de cada una de las provincias. La Seguridad Social, está compuesto por aportes obligatorios que realizan los asalariados, y por contribuciones de su empleador. La Seguridad Social, es el sector con mayor participación del sistema de salud (50-55%). El aseguramiento privado cubre entre un 5 y 8% de la población. Las prestaciones, y servicios primordiales se establecen en el Programa Médico Obligatorio (PMO).</p>
Institución ETESA	<p>La CONETEC es un organismo desconcentrado dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias empleadas en el sistema de salud bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales (41,42).18-07-2024 9:36:00</p>
Metodología ETESA	
Consideraciones para la evaluación de tratamientos para EPOF	
Descripción del programa de evaluación	No se identifica un programa específico de evaluación.
Revisión de evidencia	<p>La evidencia considerada en la revisión del proceso ETESA está compuesta por: Evidencia de seguridad, efectividad clínica, consideraciones económicas, análisis de impacto presupuestario, impacto en equidad, impacto en la salud pública (43).</p> <p>No se identifican consideraciones específicas para EPOF en los métodos utilizados para revisar evidencia.</p>
Valoración	<p>El proceso de valoración contempla la revisión por un comité asesor y la realización de una consulta pública cuyas observaciones son incorporadas en la redacción final del informe de recomendación para la decisión final del Ministerio de salud.</p> <p>El proceso de ETESA en Argentina dispone de la inclusión de pacientes representando los siguientes grupos de patologías: oncológicas, crónicas no transmisibles, poco frecuentes y transmisibles. Dentro de sus competencias se encuentra la de asesorar a las mesas de trabajo durante el desarrollo de la ETESA; votar en el proceso de priorización; procurar la participación de los pacientes interesados en los procesos de consulta; participar en las reuniones donde se discuta el foco de las evaluaciones y participar como veedores en la mesa de recomendaciones (43).</p>

Mecanismos de financiamiento

La Ley de Enfermedades Poco Frecuentes N° 26.689 ampara el derecho integral de la salud de todas las personas con enfermedades poco frecuentes, entendidas como aquellas que afectan a una prevalencia menor o igual a 1 en 20.000 personas (40).

Dado la organización descentralizada del país, los alcances de las coberturas las define cada subsector de financiamiento del país de acuerdo a definiciones propias no siempre basados en las recomendaciones de CONETEC. El Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE) se utiliza para la implementación y administración de los fondos destinados a apoyar financieramente a los agentes del seguro de salud, para el reconocimiento de las prestaciones asistenciales de baja incidencia y alto impacto económico (44).



Consideraciones de aplicabilidad

Para las consideraciones de aplicabilidad, se realiza un análisis de factores que pudiesen facilitar la evaluación de la transferibilidad o implementación de las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF a nivel internacional.

Consideraciones macroeconómicas y organizativas

Los sistemas de salud, cuentan con recursos limitados para financiar las tecnologías sanitarias requeridas por la población. Por ello, son necesarios procesos de priorización para la toma de decisiones (45).

En este contexto, la evaluación de tecnologías sanitarias se configura como un proceso que permite sistematizar y transparentar este proceso. La Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA) es una red integrada por ministerios e instituciones de salud, agencias de evaluación de tecnologías en salud, autoridades reguladoras, y centros colaboradores de la Organización Mundial de la Salud (OMS). RedETSA, facilita el intercambio de información de valor para promover el proceso de ETESA en las Américas (46). Sin embargo, pese a la existencia de redes que facilitan la transferibilidad de estas metodologías, existen consideraciones macroeconómicas como la capacidad de gasto en medicamentos de cada sistema de salud, y sus características organizativas que pueden favorecer o dificultar la cobertura de nuevos medicamentos y tratamientos. Un ejemplo de ello, es el caso de los países con sistemas de salud descentralizados, donde al no tener cobertura homogénea, se ven dificultados los procesos de negociación para establecer los precios de manera central (47).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), ha identificado las siguientes barreras en el acceso a medicamentos de alto costo para América Latina:

- La falta de investigación y desarrollo de medicamentos para patologías prevalentes en la región (47).
- Países de menor población a pesar de contar con mecanismos centrales de adquisición, no tienen la oportunidad de proponer precios; por lo tanto, el precio lo preestablece el fabricante (48).
- Problemas de disponibilidad: la oferta local se ve afectada porque la demanda nacional no tiene las dimensiones para configurar un mercado atractivo para fabricantes y/o importadores (47).
- Limitaciones de los servicios de salud: barreras de cobertura y de tipo legal que se registran cuando los sistemas de protección a la salud no disponen de los recursos para satisfacer las necesidades sanitarias de la población cubierta o no incluyen determinadas prestaciones en su cartera de servicios (47).

Consideraciones de equidad

Algunas personas que padecen EPOF pueden enfrentar barreras adicionales para acceder a servicios y tratamiento, más allá de los requerimientos inmediatos de su condición, tales como barreras geográficas o culturales cuando el modelo médico entra en tensión con la cultura local prevalente (15,47).



Algunas iniciativas implementadas a nivel internacional para favorecer la equidad en el acceso a medicamentos para EPOF se relacionan con mecanismos de participación pública para comprender mejor las desigualdades que experimentan las personas de comunidades diversas y marginadas que se ven afectadas por una enfermedad rara. Por ejemplo, en Reino Unido, se estableció la necesidad de monitorear de manera anual el consumo general de medicamentos para pacientes con enfermedades raras y mapear el acceso geográfico a esos medicamentos, ya que puede haber una variabilidad significativa en cuanto al acceso (15).

El financiamiento de medicamentos huérfanos debiera tomar en cuenta la innovación, desarrollo y la equidad. El año 2021, la Organización de las Naciones Unidas adoptó **la primera resolución relativa a los desafíos de las personas que padecen EPOF** (49). Esta resolución reconoce, entre otras cosas:

- La necesidad de promover y proteger los derechos humanos de todas las personas, incluidas las aproximadamente 300 millones de personas que viven con una enfermedad rara en el mundo.
- La importancia fundamental de la equidad, y los mecanismos de protección social, así como la eliminación de las causas profundas de la discriminación y el estigma en los entornos de atención de salud para garantizar el acceso universal y equitativo a servicios de salud de calidad sin dificultades financieras para todas las personas incluidos aquellos que viven con una enfermedad rara.
- Necesidad de fortalecer los sistemas de salud, en particular en términos de atención primaria de salud, a fin de proporcionar acceso universal a una amplia gama de servicios de atención de salud que sean seguros e integrados financieramente, ayudando a empoderar a las personas que viven con una enfermedad rara para abordar sus necesidades de salud física y mental.
- Implementar, según corresponda, medidas nacionales para disminuir las brechas sociales de las personas que viven con una enfermedad rara, reconociendo que estas se ven afectadas de manera desproporcionada por la pobreza, la discriminación y la falta de trabajo, y que pueden necesitar asistencia para contar con igualdad de acceso a beneficios y servicios, especialmente en los campos de la educación, el empleo y la salud.
- Es importante acelerar los esfuerzos para lograr la cobertura sanitaria universal de aquí a 2030 a fin de garantizar una vida sana y promover el bienestar de todas las personas, incluidas las que padecen una enfermedad rara.
- Brindar progresivamente a las personas que viven con una enfermedad rara productos sanitarios esenciales, servicios de salud y medicamentos, diagnósticos y tecnologías sanitarias esenciales, seguros, eficaces, asequibles y de calidad.

Otras consideraciones transversales

- ✓ La mayoría de los países revisados para esta síntesis han elaborado en el último tiempo un plan nacional (17,27,28,33) para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen alguna EPOF. Estos planes suelen incluir entre sus objetivos de trabajo, mejorar el acceso a la cobertura de atenciones y tratamientos. Sin embargo, solamente los métodos ETESA de NICE y CONITEC han sido objeto de una revisión reciente con actualizaciones en su metodología o recomendaciones de cambio, para favorecer la inclusión de nuevos tratamientos para EPOF.

- ✓ A excepción de Reino Unido, las instituciones de ETESA no disponen de un programa diferenciado para la evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF, sino que incorporan en sus respectivos manuales metodológicos algunas consideraciones especiales para la evaluación de tratamientos para este grupo de patologías. Dichas consideraciones suelen concentrarse en la etapa de valoración, es decir, al momento en que los comités expertos valorizan la evidencia disponible junto a las opiniones de diferentes *stakeholders* para deliberar sobre su recomendación final.
- ✓ Por otra parte, el único país donde la recomendación de la agencia es vinculante a nivel nacional es en Reino Unido, mientras que en los otros países revisados la recomendación es un insumo para ser tomado en cuenta junto con otros factores por el tomador de decisión.
- ✓ Un grupo de países: Reino Unido, Colombia y Brasil, incorpora en su metodología la distinción entre enfermedades raras y ultra raras, con una mayor disposición a flexibilizar sus métodos en beneficio de estas últimas.
- ✓ La participación ciudadana es un componente importante en los procesos de ETESA en varios países. En algunos casos se incluyen mecanismos formales de participación de asociaciones de pacientes para tener en cuenta sus perspectivas a lo largo del proceso (Reino Unido, Colombia, Canadá). Algunas agencias incluyen consultas públicas formales como un insumo para la recomendación final (Brasil, Colombia, Argentina), y algunas incluyen a representantes de pacientes en sus comités a cargo de la priorización y para la toma de decisión (Chile y Reino Unido, respectivamente).

Limitaciones de esta síntesis

Esta síntesis de evidencia se realizó en base a normativas y documentos gubernamentales oficiales de cada país que abordan las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para EPOF. En consecuencia, el resumen no refleja necesariamente las diferencias que puedan existir entre lo estipulado en dichos documentos y lo que pueda ocurrir en la práctica al implementar la política determinada en cada jurisdicción.

Pudiesen existir otras consideraciones implícitas tomadas en cuenta por los diferentes comités de recomendación y que no han sido reportadas en esta síntesis. Por ejemplo, pueden existir umbrales de pago diferenciados para EPOF y otras condiciones, no reconocidos de manera formal, pero que se pueden inferir a través de la investigación sobre el historial de recomendaciones de una agencia (50). Sin embargo, en la medida que estas consideraciones no se encuentren formalizadas en las respectivas guías metodológicas de los procedimientos de evaluación o en las normativas vigentes, no fueron incorporadas en esta síntesis.



Información Adicional

Citación sugerida

Departamento ETESA-SE – Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia. Síntesis Rápida de Evidencia – Experiencias internacionales ¿Cuáles son las metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias para enfermedades poco frecuentes a nivel internacional? Julio 2024. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Disponible en: <https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/>

Equipo elaborador

– Francisco Paiva Cornejo¹

Palabras claves

Rare disease, orphan disease, orphan drug, neglected disease, health technology assesment; Rapid Evidence Synthesis.

Revisión del informe

Esta síntesis fue revisada y comentada por:

- Cecilia Palominos Veas, profesional de la Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia, del Departamento ETESA-SBE.
- Katherine Cerda Figueroa, Jefa (s) del Departamento ETESA-SBE.

Declaración de potenciales conflictos de interés de los autores de esta SRE

Los autores declaran no tener conflictos de interés al respecto.

Otras síntesis de evidencia ETESA-SBE relacionadas con este informe:

- ✓ Síntesis Rápida de Evidencia: ¿Cuáles son las experiencias internacionales sobre el financiamiento de Palivizumab?
- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones sobre modelos de organización para la atención de personas con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes?

¹La ejecución de este documento fue licitado y supervisado por el Ministerio de Salud de Chile y adjudicado a Francisco Paiva Cornejo a través de la plataforma de Mercado Público. Número de licitación: 757-72-LE24. En dichas bases se establece que los bienes y/o servicios que se produzcan en cumplimiento de la contratación, serán de propiedad exclusiva del Ministerio de Salud de Chile.

Referencias

1. Directorate-General for Research and Innovation (European Commission). Collaboration: a key to unlock the challenges of rare diseases research [Internet]. Publications Office of the European Union; 2024 [citado 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2777/371608>
2. Nicod E, Whittal A, Drummond M, Facey K. Are supplemental appraisal/reimbursement processes needed for rare disease treatments? An international comparison of country approaches. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 20 de julio de 2020;15(1):189.
3. GOV.UK [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. The UK Rare Diseases Framework. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/uk-rare-diseases-framework/the-uk-rare-diseases-framework>
4. Lazo CQ, Cardona CC, Calvache MAC, Aroca A, Esteban MO, Rosselli D. Modelos de atención en salud en enfermedades raras: revisión sistemática de la literatura. *Gerencia y Políticas de Salud* [Internet]. 20 de agosto de 2018 [citado 1 de julio de 2024];17(34). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/23128>
5. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 11 de diciembre de 2019;14(1):289.
6. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. junio de 2020;36(3):187-90.
7. Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. [Internet]. [citado 1 de julio de 2024]. Ley Ricarte Soto. Disponible en: <https://www.superdesalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-6088.html>
8. Armijo N, Espinoza M, Zamorano P, Lahoz D, Yañez T, Balmaceda C. Análisis del proceso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Sistema de Protección Financiera Para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo en Chile (Ley Ricarte Soto). *Value in Health Regional Issues*. 1 de noviembre de 2022;32:95-101.
9. Kristensen FB, Husereau D, Huić M, Drummond M, Berger ML, Bond K, et al. Identifying the Need for Good Practices in Health Technology Assessment: Summary of the ISPOR HTA Council Working Group Report on Good Practices in HTA. *Value in Health*. 1 de enero de 2019;22(1):13-20.
10. PAHO. Perfil del sistema de servicios de salud Chile [Internet]. 2002 [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Perfil_Sistema_Salud-Chile_2002.pdf
11. FONASA. Informe CDD: Caracterización sociodemográfica y socioeconómica en la población asegurada inscrita [Internet]. 2020 [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/Informe_caracterizacion_poblacion_asegurada%23~:text=3DAI%2520t%25C3%25A9rmino%2520del%2520a%25C3%25B1o%25202019,de%2520poblaci%25C3%25B3n%2520del%2520a%25C3%25B1o%25202017.&ved=2ahUKEwjOxvfq_Y-HAxVBJ7kGHdX8CxcQFnoECA8QAw&usg=AOvVaw2g5FpcmT6MzHiW12k5gwxq
12. ETESA-SBE [Internet]. 2018 [citado 5 de julio de 2024]. Conózcenos Departamento ETESA-

- SBE. Disponible en: <https://etesa-sbe.minsal.cl/conozcanos-departamento-etesa-sbe/>
13. Ministerio de Salud. Normativa que regula el proceso de evaluación de garantías. Norma Técnica N192 Evaluación científica de la evidencia [Internet]. 2017 [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://leyricartesoto.minsal.cl/laravel-filemanager/files/1/Norma%20Técnica%20N192%20Evaluación%20cient%3%ADfca%20de%20la%20evidencia.pdf>
 14. Nacional B del C. www.bcn.cl/leychile. 2004 [citado 5 de julio de 2023]. LEY 19966 Establece un regimen de garantias en salud. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile>
 15. GOV.UK [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. England Rare Diseases Action Plan 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/england-rare-diseases-action-plan-2022/england-rare-diseases-action-plan-2022>
 16. GOV.UK [Internet]. [citado 24 de junio de 2024]. England Rare Diseases Action Plan 2023: main report. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/england-rare-diseases-action-plan-2023/england-rare-diseases-action-plan-2023-main-report>
 17. GOV.UK [Internet]. [citado 24 de junio de 2024]. England Rare Diseases Action Plan 2024: main report. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/england-rare-diseases-action-plan-2024/england-rare-diseases-action-plan-2024-main-report>
 18. Anderson M, Pitchforth E, Edwards N, Alderwick H, McGuire A, Mossialos E, Hernández-Quevedo C. United Kingdom Health system summary, 2022. WHO/European Observatory on Health Systems and Policies; 2022.
 19. Roosa Tikkanen, Robin Osborn, Elias Mossialos, Ana Djordjevic, George A. Wharton. International Health Care System Profiles England [Internet]. 2020 [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/england>
 20. Appendix 1: highly specialised technologies | NICE-wide topic prioritisation: the manual | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2024 [citado 3 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg46/chapter/appendix-1-highly-specialised-technologies#the-vision>
 21. NICE. NICE health technology evaluations: the manual [Internet]. 2022 [citado 21 de junio de 2024]. Disponible en: www.nice.org.uk/process/pmg36
 22. NICE [Internet]. NICE; [citado 3 de julio de 2024]. Managed access | Our programmes | What we do | About. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/managed-access>
 23. CADTH. Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes | CDA-AMC [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/drugs-rare-diseases-review-national-and-international-health-technology-assessment-agencies-and>
 24. Canada [Internet]. 2020 [citado 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/canada>
 25. CADTH Is Now Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/news/cadth-now-canadas-drug-agency>
 26. CADTH. Procedures for the CADTH Common Drug Review and Interim Plasma Protein Product Review [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/process/Procedure_and_Guidelines_for_CAD

TH_CDR.pdf

27. Health Canada. Building a National Strategy for High-Cost Drugs for Rare Diseases. A Discussion Paper for Engaging Canadians [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/health-related-consultation/National-Strategy-High-Cost-Drugs-eng.pdf>
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras [Internet]. 2024 [citado 26 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>.
29. ILO | Social Protection Platform [Internet]. [citado 30 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.social-protection.org/gimi/ShowResource.action;jsessionid=88-elA74oJKKLHXmKuDAhfjxLJfHuZ0tWvxPGYKY-Zrsi_CVzdU8!1818001608?id=48019
30. Sobre nosotros - IETS [Internet]. [citado 30 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/nosotros/sobre-nosotros/>
31. Manual metodológico para la definición de la categoría de valor terapéutico en el marco del artículo 72 de la Ley 1753/2015 - IETS [Internet]. [citado 30 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2023/04/24/manual-metodologico-para-la-definicion-de-la-categoria-de-valor-terapeutico/>
32. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud - IETS [Internet]. [citado 30 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/13/manual-para-la-elaboracion-de-evaluaciones-economicas-en-salud/>
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014 [Internet]. 2014 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
34. Brazil [Internet]. 2020 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/brazil>
35. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [citado 2 de julio de 2024]. Conheça a Conitec. Disponible en: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec>
36. Belo Tavares Ferreira C. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Rev BrasileiraDeCancerologia. 30 de junio de 2016;62(2):165-6.
37. Saúde M da. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021.
38. Ministério da saúde. o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus [internet]. 2022 [citado 26 de junio de 2024]. disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
39. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 5 de julio de 2024]. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/ceaf/componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica-ceaf>
40. Boletín oficial republica argentina - ministerio de salud - Resolución 307/2023 [Internet]. [citado 6 de julio de 2024]. Disponible en:

- <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/281897>
41. Argentina.gob.ar [Internet]. 2019 [citado 4 de julio de 2024]. CONETEC. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>
 42. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA – COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y EXCELENCIA CLÍNICA (CONETEC) – Decreto 344/2023 [Internet]. [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/289801>
 43. Ministerio de salud argentina. anexo ii. manual de procedimiento para el funcionamiento de la CONETEC [Internet]. 2023 [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_ii._manual-procedimiento-funcionamiento-conetec.pdf
 44. Boletín oficial república argentina – superintendencia de servicios de salud – Resolución 731/2023 [Internet]. [citado 7 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/283577>
 45. Rodríguez M, Bravo P, Sepúlveda D, Rodríguez M, Bravo P, Sepúlveda D. Participación ciudadana: mecanismos utilizados para captar información sobre valores y preferencias en procesos de decisiones de priorización o cobertura de salud. Una revisión pragmática. *Revista médica de Chile*. marzo de 2022;150(3):353–60.
 46. Quiénes Somos – RedETSA [Internet]. [citado 8 de julio de 2024]. Disponible en: <https://redetsa.bvsalud.org/quienes-somos/>
 47. OPS. El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: contexto, desafíos y perspectivas [Internet]. 2009. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31319>
 48. Mejía A, Gilardino R, Kristensen FB, Garrison LP. Value-Based Pricing in Latin America: How Far Away Are We? *Value in Health Regional Issues*. 1 de diciembre de 2018;17:219–23.
 49. United Nations General Assembly. Resolution adopted by the General Assembly on 16 December 2021: Addressing the challenges of persons living with a rare disease and their families (A/RES/76/132). United Nations; 2021.
 50. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*. 2004;7(5):518–28.

Anexo 1: Estrategia de Búsqueda

Las estrategias fueron no sistemáticas, primero se utilizaron conceptos claves más el nombre del país o territorio de interés en Google, utilizando los booleanos correspondientes. Se revisaron las 10 primeras páginas (título y resumen), en caso de encontrar información relevante se revisaba el texto completo. Posteriormente, se buscaban documentos en páginas de instituciones oficiales, tales como Departamento o Ministerio de salud.

Las estrategias de búsqueda se realizaron en diferentes idiomas, usando traductores en línea para los idiomas distintos al castellano o inglés. A continuación, se presentan los conceptos y países por idioma utilizado:

Inglés

Países: Reino Unido, Canadá

Conceptos utilizados: *Rare disease, orphan disease, orphan drug, neglected disease, health technology assessment.*

Español

Países: Colombia, Argentina

Conceptos utilizados: Enfermedades raras, Enfermedades poco frecuentes, Enfermedades huérfanas, Medicamentos de alto costo, evaluación de tecnologías sanitarias.

Portugués

Países: Brasil

Conceptos utilizados: *Doença rara, doença órfã, medicamento órfão, avaliação de tecnologia em saúde.*

Periodos de búsqueda: 18 de junio 2024 al 5 de julio 2024



Anexo 2: Mapa de países incluidos

